

L'INTOXICATION CHRONIQUE PAR LA PHÉNACÉTINE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-Pierre JUNOD

DE

SAINTE-CROIX (Vaud)

Suisse

THÈSE N° 2.731

1960

EXPANSION

— EDITEUR —

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
PROFESSEUR R. S. MACH

L'INTOXICATION CHRONIQUE PAR LA PHÉNACÉTINE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-Pierre JUNOD

DE

SAINTE-CROIX (Vaud)

Suisse

THÈSE N° 2.731

1960

EXPANSION

— EDITEUR —

La Faculté de Médecine, sur le préavis de M. le Professeur René S. MACH, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 27 mai 1960

Le doyen : Robert MONTANT

Thèse N° 2.731.



A MES PARENTS

A MA FEMME

Je tiens à exprimer ici à M. le Professeur R. S. MACH, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, l'expression de ma profonde reconnaissance pour la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.

Ma gratitude va à M. le Docteur J.-P. DORET, Médecin-Adjoint à la Clinique Thérapeutique, directeur de ce travail, qui m'a guidé avec tant d'attention amicale.

J'adresse à M. le Professeur A. F. MULLER mes chaleureux remerciements pour ses conseils toujours si précieux.

Je tiens également à remercier MM. les Professeurs E. MARTIN, G. BICKEL, G. de MORSIER et E. RUTISHAUSER qui m'ont permis d'utiliser les observations rédigées dans leur service, ainsi que Mme A. DUCKERT et le Docteur M. SANZ, chef du laboratoire central qui ont exécuté les dosages chimiques de ce travail.

L'INTOXICATION CHRONIQUE PAR LA PHÉNACÉTINE

par J. P. JUNOD

VOICI plus de 10 ans que pathologues et cliniciens ont attiré l'attention sur la fréquence des néphrites interstitielles chez les sujets qui ont longtemps abusé d'analgésiques contenant de la phénacétine. Ce problème, qui a suscité et qui suscite toujours des discussions passionnées, est intéressant à plus d'un chef. Son aspect médical se double d'un aspect social qui est loin d'être négligeable. A une époque où la médecine se veut toujours plus préventive, le problème de l'intoxication chronique par la phénacétine occupe certainement une place de choix.

Dans le cadre de cette étude, nous avons tenté de donner une vue d'ensemble de la question en abordant non seulement les répercussions hématologiques et rénales de l'abus chronique de phénacétine, mais aussi ses manifestations psychiatriques. Nous avons essayé de dégager les grands traits cliniques de cette intoxication dont les manifestations polymorphes, souvent déroutantes, risquent de faire étiqueter « neuro-végétatif » un malade que sa pharmacomanie, si elle n'est pas décelée à temps, pourra conduire à une néphropathie sévère.

IMPORTANCE ET MOTIFS DE L'ABUS DE PHENACETINE

Depuis la fin de la guerre, en 1945, nous avons pu assister en Suisse au développement d'une nouvelle toxicomanie dont les répercussions, tant psychiatriques que médicales, n'ont pas tardé à alerter nombre d'auteurs. Il s'agit de l'abus chronique des analgésiques combinés à base de phénacétine dont la consommation a pris une telle importance qu'elle est qualifiée par Müller et Kielholz (61) de « fléau typiquement suisse ». Dans aucun pays d'Europe on n'a constaté d'abus aussi importants. Nous en trouvons une confirmation indirecte dans le travail de Haas (25) qui signale que de 1944 à 1955 vingt-quatre travaux sur l'abus des analgésiques combinés ont paru en Suisse, alors qu'il n'y en a que huit pour le reste du monde. Cette nouvelle toxicomanie prend place, par ordre de fréquence, directement après l'alcoolisme et le tabagisme [Moeschlin (57, 58)], [Sauter (75)].

Müller et Kielholz (61), après avoir envoyé des questionnaires à plus de 4.500 médecins et 1.000 pharmaciens, ont fait paraître une statistique : ils concluent qu'au cours de l'année de l'enquête (1955) environ 150 millions de tablettes ou poudres contre les douleurs ont été vendues en Suisse, ce qui représente pour une population de 5 millions d'habitants une consommation d'environ 30 unités par personne. Pletscher (65) signale que la consommation de phénacétine en Suisse a passé de 28

tonnes en 1950 à 42 en 1955, puis 45 tonnes en 1956. Le plus grand nombre de comprimés de saridon absorbés par un sujet, rapporté dans la littérature, est de 200.000, ce qui représente 50 kilos de phénacétine [Gsell (23)].

Nous n'avons pas l'intention de faire état de toutes les statistiques établies ces dernières années. Il nous paraît cependant instructif de citer encore le travail d'Horisberger (37) qui concerne une grande industrie horlogère comprenant, en chiffre rond, 2.400 employés. Cet auteur signale que non seulement les femmes consomment plus souvent des analgésiques que les hommes, mais qu'elles en consomment également davantage. D'autre part, c'est surtout dans la catégorie des travailleurs jeunes (moins de 20 ans) que la consommation de comprimés est importante.

Les médicaments pris d'une manière abusive sont principalement des préparations combinées contenant de la phénacétine et de la caféine. Le saridon vient au premier rang et plusieurs auteurs parlent même volontiers de « saridonisme ». Ce produit est suivi par d'autres, moins largement utilisés, tels que kafa, contre-douleurs, treupel, etc. (tableau I).

TABLEAU I. — Spécialités d'usage courant contenant de la phénacétine

Algocratine	0,30 g	Médialgyl	0,175 g
Antigrippine	0,40	Mélabon	0,30
Aspiphénine	0,20	Néalgyl	0,10
Calmasmine	0,20	Nédolon	0,10
Céphaline	0,25	Néocratine	0,45
Cérébrol	0,30	Néo-Mensyl	0,15
Citopyrol	0,20	Néosal	0,15
Contre-Douleurs	0,16	Oméga (poudres) ..	0,24
Curasma	0,40	Pantufène	0,125
Dolviran	0,20	Périodos	0,075
Faivre (cachets) ...	0,25	Phénalgine	0,40
Fortacyl	0,40	Quadronal	0,15
Gandol	0,12	Réformine	0,09
Gélouida	0,25	Sanalgine	0,30
Gewodine	0,20	Sandol (cachets) ..	0,12
Goron (cachets) ...	0,10	Sano-Foehn	0,10
Helvagit	0,30	Saridon	0,25
Hémagène	0,07	Sédaspir	0,20
Irocophène	0,20	Sigaprine	0,15
Kafa (poudres) ...	0,25	Somnacétine	0,15
Kafa (dragées) ...	0,125	Spalltablettes	0,33
Kalmine (cachets) ..	0,10	Stellacyl	0,45
Kéfol	0,42	Treupel	0,50
Kéga	0,25	Véganine	0,25
Malex	0,05	Xaryl	0,25

Aux U.S.A. la consommation de phénacétine est également importante, elle aurait doublé entre 1940 et 1948 [Schweingruber (81)]. Dans les pays scandinaves et anglo-saxons, ce sont moins les analgésiques que les hypnotiques qui font l'objet d'un abus, toutefois des néphropathies après consommation prolongée de phénacétine ont été également décrites dans ces différents pays [Moolten (59)], [Larsen (45)], [Lindeneg (47)]. En Autriche, on ne signale qu'une consommation moyenne de 13 unités d'analgésiques par habitant. En France, la consommation de phénacétine paraît peu importante et les cas d'abus chronique rapportés dans la littérature sont extrêmement rares. En Allemagne, Sarre (74) conclut également à la rareté de cette toxicomanie et il ne signale pas d'augmentation notable de la consommation de phénacétine ces dernières années (une enquête effectuée

auprès de 200 cliniques ne révèle que 17 cas d'abus chroniques).

Si la consommation de phénacétine en Suisse est particulièrement élevée, c'est qu'il est très facile de se procurer du saridon ou d'autres médicaments de ce type non seulement dans les pharmacies, mais dans les drogueries, les magasins d'alimentation, les boulangeries et les restaurants, leur vente n'étant soumise à aucun contrôle.

Le « saridonisme » sévit surtout dans les usines, principalement dans l'horlogerie où un travail minutieux provoque souvent tension nerveuse et céphalées et où le gain « à la pièce » pousse l'ouvrier à améliorer son rendement en absorbant, de façon répétée, un médicament qui le libère momentanément de ses maux de tête tout en le dopant. Ce sont les milieux modestes de la population qui sont le plus touchés et le problème purement médical se double d'un aspect social. Ces considérations s'appliquent plus particulièrement aux femmes qui forment, nous l'avons déjà dit, la majorité du groupe des pharmacomanes. Depuis 1946 le nombre de femmes mariées qui travaillent a considérablement augmenté. Chez l'homme les chiffres indiqués par Müller et Kielholz (61) pour les différentes professions correspondent approximativement à leur degré d'expansion dans le pays.

La majorité des pharmacomanes justifie l'abus chronique d'analgésiques par l'existence de céphalées rebelles, de douleurs dorsales, de sinusites, de maux de dents, de dysménorrhées, etc. Il semblerait, de l'avis de nombreux psychiatres, que ces motifs ne soient valables que pour une minorité de malades.

Dans sa thèse, consacrée aux intoxications chroniques par le saridon et à leurs manifestations psychiques, Fahrni (15) écrit qu'un facteur important de la « manie médicamenteuse » réside dans le fait que l'homme moderne est souvent déraciné, inadapté et mal conseillé. On peut incriminer l'incertitude des temps actuels, la concurrence intensive sur le plan du travail, la lutte pour la vie, l'orientation nettement matérialiste de notre époque, l'augmentation du bruit, etc. Dans les antécédents héréditaires de ces sujets, on trouve souvent une ascendance alcoolique ainsi que d'autres troubles psychiques (suicide, débilité, etc.). Battegay (1) relève, en outre, dans les antécédents familiaux de ses patients de nombreux cas de toxicomanie, de schizophrénie et de criminalité. Ces malades, qui s'adonnent souvent encore à la boisson ou à la fumée, sont en général parfaitement orientés sur leur cas, au début du moins, car par la suite on peut assister à un affaiblissement des facultés d'attention et du sens critique. Kielholz (41) insiste sur le fait que jusqu'en 1946, le plus grand nombre des toxicomanes se recrutait dans une classe d'asthéniques sans volonté et à tendances dépressives. Actuellement, au contraire, la majorité des toxicomanes se recrute dans un tout autre groupe : il s'agit d'individus actifs, de constitution athlétique qui, à la suite d'une surcharge de travail, d'insécurité, d'anxiété, de soucis financiers et d'états conflictuels, prennent tout d'abord le médicament pour combattre un excès de fatigue ou des douleurs corporelles, ces dernières n'étant peut-être pas aussi fréquentes

qu'on a voulu le dire. Haas (25) constate que certains de ses malades au début de leur manie n'ont pas recours aux médicaments les jours de congé. C'est encore Kielholz (41, 42) qui précise que chacun peut devenir pharmacomane à la faveur d'une tension nerveuse accrue par exemple, alors qu'au contraire les toxicomanes habituels se recrutent plus volontiers parmi les psychopathes, c'est-à-dire parmi les malades présentant des troubles caractériels congénitaux.

Nous n'avons ni l'intention, ni la possibilité d'étudier ici les relations qui existent entre la toxicomanie classique et l'abus d'analgésiques. Nous voulons cependant signaler que ce dernier peut souvent aussi aboutir à une accoutumance qui pousse le malade à augmenter régulièrement la dose journalière de médicaments et que, d'autre part, des signes de sevrage, en cas d'arrêt brusque de la médication, ont été décrits par de nombreux auteurs.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'ABUS CHRONIQUE DE PHENACÉTINE

Les manifestations de l'intoxication chronique par la phénacétine sont essentiellement hématologiques, rénales et psychiatriques. Nous aurons l'occasion de les étudier séparément au cours des chapitres qui suivent.

On peut, avec Gsell (23), diviser la « maladie de la phénacétine » en trois stades :

Le premier stade est caractérisé par des troubles nerveux, des céphalées et de l'insomnie. Pour Moeschlin (56) ces malades réalisent souvent le tableau d'une dystonie neuro-végétative. Devant une symptomatologie aussi banale et polymorphe, seule l'anamnèse systématique pourra mettre en évidence une consommation abusive de phénacétine.

Le deuxième stade est caractérisé par une anémie à laquelle vient s'ajouter de la cyanose. Ces malades ont un aspect bleu-gris, sale, très caractéristique et Meulengracht (52) le compare au teint de sujets vus à la lampe de quartz. Certains auteurs ont également signalé la présence d'une splénomégalie [Reubi (68, 69)] et d'adénopathies pouvant régresser après l'arrêt de la drogue.

Le troisième stade est celui de la néphrite interstitielle chronique : une légère bouffissure de la face apparaît, l'anémie s'accroît, les malades se plaignent de fatigue, de soif, ils perdent tout appétit et évoluent vers un tableau d'urémie terminale. A ce stade la surinfection urinaire est très fréquente.

PHARMACOLOGIE DE LA PHÉNACÉTINE

Les analgésiques répandus à l'heure actuelle sur le marché sont très nombreux. Ils contiennent presque tous

de la phénacétine à raison d'environ 200 à 250 mg par comprimé. Kuschinsky (44), dans une récente étude consacrée à l'abus des analgésiques, s'est demandé si d'autres substances peuvent renforcer l'action toxique de la phénacétine. Il relève que la caféine est très souvent utilisée dans ces préparations. Cette substance n'est certainement pas responsable des altérations sanguines et rénales. Les dérivés du pyrazolon, que l'on retrouve parfois, aboutissent en général à des agranulocytoses, mais non aux troubles sus-mentionnés. Il en est de même du persédon qui peut occasionner, après administration prolongée de fortes doses, quelques rares agranulocytoses. La codéine se retrouve également dans plusieurs préparations, mais on ne lui connaît pas non plus d'action toxique sur le sang ou les reins.

La phénacétine, ou acétophénétidine, est un dérivé de l'aniline utilisé depuis plusieurs dizaines d'années pour son action analgésique et antipyrétique. Brodie et Axelrod (8) ont pu démontrer que seule une faible partie de la phénacétine se retrouvait dans le plasma et dans l'urine, la majorité du produit étant transformée par déséthylation en N-acétyl-p-aminophénol, alors que seule une petite fraction de phénacétine est métabolisée par perte d'un groupe acétyl en p-phénétidine ; cette dernière substance paraissant être à la base des troubles sanguins qui seront étudiés plus loin.

Dans les traités de pharmacologie, la phénacétine est décrite comme étant une drogue peu toxique. On ne trouve que de rares cas d'empoisonnement mortel dans la littérature bien que de nombreuses tentatives de suicide soient rapportées. Moeschlin (56) estime que la dose létale unique est certainement très élevée. Il cite le cas d'une femme qui a survécu à la prise de 200 comprimés de saridon, soit 50 gr de phénacétine, pris dans un but de suicide. Chez l'enfant, par contre, et plus particulièrement chez le nourrisson, Cerny (9) signale l'apparition d'une cyanose sévère avec anémie après administration de 1 à 3 suppositoires de treupel à 0,125 gr seulement.

L'intoxication aiguë est caractérisée par de la cyanose, des vertiges, des bourdonnements d'oreille, de la somnolence, de l'hypotension et de l'hypothermie avec, finalement, perte de connaissance et coma.

Lester (46) a administré à 29 volontaires de la phénacétine à raison de 1 à 2, puis 3 gr par jour pendant 6 semaines. Il n'a observé aucune diminution de l'hémoglobine, ni apparition de verdoglobine, par contre il a retrouvé dans le sang de ces sujets de très petites doses de méthémoglobine. Chez les splénectomisés on peut voir apparaître dans les hématies des granulations basophiles après administration de faibles doses de phénacétine. On connaît, d'autre part, quelques rares cas où des doses thérapeutiques de phénacétine se sont accompagnées d'une crise hémolytique ; il s'agissait probablement de malades chez lesquels la résistance globulaire était anormalement diminuée.

Si l'intoxication aiguë par la phénacétine paraît peu grave et souvent moins dangereuse par exemple que l'intoxication par les salicylés, dont on cite 113 cas d'empoisonnement mortel aux U.S.A. pour l'année 1952, et si, d'autre part, comme le signale Pletscher (66) sa toxi-

citée est minime aux doses thérapeutiques, il n'en est plus de même lorsque le produit est consommé de façon chronique pendant plusieurs années. Selon Schweingruber (81) une dose journalière de 1 gr de phénacétine serait suffisante et pourrait aboutir, après quelques années déjà, à l'installation de troubles hématologiques et rénaux.

Cette dose de 1 gr est faible puisqu'elle ne représente que 4 comprimés de saridon par jour et que lors d'abus chronique elle est en général très rapidement dépassée.

ACTION SANGUINE DE LA PHÉNACÉTINE

On sait depuis longtemps que l'acétophénétidine (phénacétine), et plus particulièrement un de ses métabolites, le p-aminophénol (99, 19), tout comme plusieurs autres dérivés de l'aniline qui possèdent un groupe amino- ou nitro-, peuvent déterminer chez l'homme une anémie toxihémolytique.

Les effets de la phénacétine sur le sang ont été récemment analysés par Moeschlin (58), Marti (51), Jasinski (38) et Pletscher (66). Lors d'administration chronique d'acétophénétidine on peut voir apparaître dans le sang de la méthémoglobine (44) qui, dans les conditions de vie habituelles, peut être facilement transformée à nouveau en hémoglobine. L'oxydation sanguine due à la phénacétine peut être plus profonde encore et aboutir, cette fois-ci, à la formation de produits irréversibles colorés en vert et appelés verdo-hémochromogènes. C'est à ce groupe qu'appartient la sulfhémoglobine. Le sang prend alors une teinte brun-rouge, ce qui donne aux téguments leur coloration brun-gris sale si caractéristique [Meulengracht (52)]. Pour que les manifestations cutanées que nous venons de décrire soient observées il est nécessaire, selon Finch (16), que le taux de sulfhémoglobine dépasse 0,5 gr %. Les analyses spectrométriques permettent de différencier ces hémoglobines anormales (51).

La sensibilité à la phénacétine est très variable selon les individus et Moeschlin (58) signale avoir vu des patients présenter la cyanose caractéristique à la suite d'une consommation de 3 à 4 comprimés par jour, alors que chez d'autres elle n'apparaissait qu'au-delà d'une dose journalière de 8 à 10 tablettes. On sait que les enfants font preuve d'une sensibilité toute particulière à cet égard [Cerny (9)].

La partie protidique de l'hémoglobine peut également être atteinte lors de phénomènes oxydatifs poussés, ce qui se manifeste par une plus grande attirance pour les colorants basiques. Heubner (32, 33) se demande s'il n'y aurait pas là l'explication de la formation des corpuscules de Heinz dans les globules rouges. Ces corpuscules

sont difficiles à objectiver, Moeschlin (58) signale néanmoins que, dans les cas graves, il a souvent pu les mettre en évidence. Il s'agit de corpuscules très petits qui ne peuvent être observés qu'après 10 à 15 minutes de coloration par le bleu de crétyl. Au microscope à contraste de phase ils ressortent sous forme d'ombres sur les préparations non colorées. Des expériences entreprises à l'aide du microscope électronique ont permis de démontrer que ces corpuscules résultaient de modifications structurales de la couche externe des hématies.

Des études poursuivies à l'aide du radiochrome, il ressort que la demi-vie des érythrocytes est diminuée en cas d'intoxication chronique par la phénacétine. Gsell (23), en particulier, a insisté sur l'importance de ce signe qui est en général précoce et qui peut précéder les troubles rénaux. Les érythrocytes de ces patients, injectés à des sujets sains, font également preuve d'une durée de vie raccourcie. Cette anémie hémolytique s'accompagne régulièrement d'une augmentation du nombre des réticulocytes. L'anémie peut être plus ou moins sévère et les taux d'hémoglobine varient entre 35 et 65 %. La bilirubine et le fer sérique sont souvent élevés.

Il a pu être démontré expérimentalement que la formation de met- et de sulfhémoglobine dans les érythrocytes n'en accélère pas la destruction. La formation de ces hémoglobines anormales et la destruction plus rapide des érythrocytes reposent probablement sur 2 processus différents. C'est ainsi que la phénacétine et son métabolite, la p-phénétidine, provoquent chez le chien une diminution significative de la durée de vie des érythrocytes sans apparition de sulf- ou de méthémoglobine. Pletscher (66) signale également que l'action hémolytique de la phénacétine ne s'accompagne guère de modifications de la résistance osmotique ou mécanique des érythrocytes. Lors d'hémolyse, la méthémoglobine peut sortir des globules et passer dans les urines.

Le médullogramme de ces malades révèle souvent des signes d'hémosidérose qui peuvent s'expliquer en partie par les transfusions répétées.

Sur le plan pathogénique Schaub (73, 76) retient comme facteurs prédisposants le manque de fer et la constipation. Cette dernière favorise l'accumulation de produits soufrés au niveau de l'intestin, ce qui peut contribuer à augmenter le taux de la sulfhémoglobine sanguine [Brandenburg (6)]. Dans certains cas on a retrouvé une anémie macrocytaire hyperchrome en l'absence des dérivés habituels qui signent une anémie toxihémolytique à la phénacétine. Cela a engagé quelques auteurs à en déduire qu'il pouvait exister une action

directe de la phénacétine sur la moelle. L'action jouée par la rate dans ces troubles hématologiques est encore inconnue. Jasinski (39) signale que certains de ces malades présentent une splénomégalie. L'un d'entre eux aurait même subi une splénectomie, l'abus de phénacétine ayant été méconnu. On assiste parfois à une diminution de la splénomégalie après arrêt du médicament.

Lorsque la néphrite interstitielle est constituée, l'azotémie, qui vient s'ajouter à l'action toxique de la phénacétine, contribue à aggraver l'anémie. Le rôle éventuel de l'hémolyse dans la genèse de la néphrite interstitielle sera discuté ultérieurement.

Le traitement de ces anémies est peu spécifique. On a proposé l'administration de fer et de vitamine C [Wuhrmann et Jasinski (99)] ainsi que des injections de vitamine B₁₂ dans les cas où l'anémie aurait un caractère macrocytaire.

ASPECTS PSYCHIATRIQUES

Les manifestations psychiques de la pharmacomanie à la phénacétine ont été décrites par Staehlin (86, 87) comme une dépersonnalisation (*Entkernung der Persönlichkeit*). Müller et Kielholz (61) écrivent que ces malades deviennent menteurs, hypocrites et sournois, qu'ils font preuve d'une irritabilité croissante et sont intolérants au bruit. Leur humeur, très labile, peut passer rapidement, et sans raison appréciable, de la joie au désespoir. Lorsque l'abus remonte à plusieurs années on assiste à l'apparition de troubles mnésiques. L'idéation est ralentie et la labilité affective est évidente.

Lors de diminution, et surtout d'arrêt brusque de la drogue, on peut assister à l'apparition de signes d'abstinence qui consistent en un fin trémor accompagné de myoclonies. Le malade se trouve plongé dans un profond état d'anxiété et il peut parfois même présenter des impulsions suicidaires, des crises de délire hallucinatoire et des accès épileptiformes [Kielholz (41)]. Des manifestations de cette importance ne sont certainement pas fréquentes et nous ne les avons jamais retrouvées chez nos malades, mais les psychiatres qui ont eu à s'occuper de tels patients estiment que les véritables pharmacomanes ne peuvent être désintoxiqués que dans le cadre d'une clinique. Müller et Kielholz (61) écrivent à ce sujet : « ce n'est qu'après une désintoxication réussie que la personnalité originale réapparaît. Auparavant, et en dépit des résolutions les plus fermes, les malades sont toujours poussés à recourir de nouveau à leur drogue pour combattre les phénomènes d'abattement et les symptômes d'intoxication et de sevrage, ainsi un traitement ambulatoire a peu de chance d'être suivi avec succès ».

MANIFESTATIONS RÉNALES

La symptomatologie rénale, qui occupe une place particulièrement importante dans le cadre de l'intoxication

chronique par la phénacétine, fera l'objet du chapitre suivant.

NEPHRITE INTERSTITIELLE ET PHENACETINE

HISTORIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIE

La néphrite interstitielle chronique n'occupe une place prépondérante dans le domaine de la pathologie rénale que depuis une quinzaine d'années. Son histoire a été particulièrement bien étudiée par Thoelen (94, 95) auquel nous avons emprunté une partie des notions qui suivent.

En 1860, Biermer donne une description anatomopathologique et clinique de la néphrite interstitielle : « ungewöhnlichen Fall von Scharlach ». A cette époque de nombreux auteurs estimaient qu'il n'y avait pas de différence évidente entre la néphrite interstitielle et la glomérulo-néphrite. Oberling (62) donne la définition suivante de la néphrite interstitielle : « Sous ce nom, nous désignons les néphrites dans lesquelles un processus inflammatoire, non suppuratif, du tissu interstitiel est manifeste dès le début et reste dominant pendant toute l'évolution de la maladie ».

Les auteurs anglais dénomment toutes les maladies inflammatoires à prédominance interstitielle « pyélonéphrites ». Ce terme de pyélonéphrite, comme le fait remarquer Reubi (70), est souvent inadéquat car il sous-entend une participation du bassinet ou, pour le moins, un processus ascendant, ce qui est loin d'être toujours le cas. Nous distinguerons, avec Spühler et Zollinger (84, 85), les néphrites interstitielles ascendantes secondaires à une infection des voies urinaires inférieures et les néphrites interstitielles hémotogènes qui peuvent être soit aiguës (accidents post-transfusionnels, shock, crush syndrome), soit chroniques (infections généralisées, élimination de toxines, de déchets protidiques ou de substances toxiques par le rein). C'est dans ce dernier groupe que vient se ranger la néphrite interstitielle chronique hémotogène à la phénacétine.

C'est après la seconde guerre mondiale que s'est dessinée toute l'importance et la signification de cette nouvelle forme chronique d'atteinte rénale. Depuis quelques années, en effet, les pathologistes et les cliniciens de Suisse alémanique ont constaté une très forte augmentation des néphrites interstitielles chroniques. C'est ainsi que Zollinger (103, 105) à St-Gall n'en découvre qu'une sur 1.700 autopsies avant 1949, alors que ces dernières années il en examine, en moyenne, 12 cas par an. En 1955, Wuhrmann et Jasinski (99) trouvent des lésions rénales chez 6 de leurs 15 patients ayant pris de fortes quantités de phénacétine et Schweingruber (81) fait la même constatation chez 18 de ses 38 malades. Ces auteurs, bientôt suivis par d'autres [Gsell (20, 21, 22)], [Hensler (31)], [Miescher (53, 54)], [Moeschlin (57)], [Rossi (72)], [Schaub (77)], [Scheidegger (78, 79, 80)], [Thoelen (94)], [Uehlinger (96)], [Larsen (45)], [Spühler (82, 83)], [Doret (13, 14)], ont de plus été frappés par le

grand nombre de patients atteints de cette affection qui ont abusé pendant longtemps d'analgésiques contenant de la phénacétine, principalement de Saridon, médicament de ce type le plus largement répandu en Suisse.

Zollinger (101, 102, 104) a tenté de préciser le cadre anatomopathologique de la néphrite interstitielle chronique hématogène et, tout en décrivant l'image, de la séparer de celle de la pyélonéphrite chronique. Cette distinction, souvent délicate, n'est pas acceptée par tous. Elle s'avère d'autant plus difficile que nombre de malades qui absorbent chroniquement de la phénacétine finissent par présenter une infection des voies urinaires. Certains auteurs même, qui s'appuient sur les résultats de l'expérimentation animale, estiment que cette infection urinaire est indispensable à la constitution d'une néphrite interstitielle par abus de phénacétine, nous y reviendrons.

Les descriptions qui suivent ont été empruntées à Zollinger (101, 104) et à Uehlinger (96).

Macroscopiquement, il s'agit de reins pâles, moyennement contractés, la surface — relativement lisse — ne montre que de rares dépressions peu accusées. Le poids est très variable et, dans les 17 cas rapportés par Uehlinger (96), il fut trouvé 5 fois normal et 12 fois diminué ; le poids le plus faible étant de 65 gr. Il existe assez souvent d'importantes différences entre les lésions des reins gauche et droit. A la coupe, outre le dessin ordinaire estompé, Zollinger (101, 104) insiste sur l'absence de pyélite chronique. La couleur de la tranche de section est rose pâle, elle prend parfois une teinte brune qui serait, selon Scheidegger (78), assez caractéristique des fortes intoxications par la phénacétine. La région cortico-médullaire présente un liséré rouge qui s'explique par l'hyperémie inflammatoire de cette zone. L'épaisseur de la corticale est souvent diminuée. Dans environ 2/3 des cas observés par Zollinger (101, 104) cet auteur relève des lésions de nécrose papillaire fraîches ou anciennes, bien apparentes à l'histologie. Le sommet des papilles prend alors une coloration brun-noire et l'on note à leur base une démarcation linéaire. Pour Uehlinger (96) la nécrose papillaire paraît être un processus terminal caractéristique de la néphrite interstitielle à la phénacétine.

A l'histologie, on relève l'absence de prolifération des anses glomérulaires, l'absence d'altération des grands et moyens vaisseaux et l'absence des stries radiaires qui sont typiques dans la pyélonéphrite et qui s'accompagnent de signes inflammatoires au niveau du bassinet. L'image essentielle réside en une augmentation homogène de l'interstice et surtout en un épaississement des membranes tubulaires. Zollinger (104) écrit : « On pourrait

presque parler d'un œdème interstitiel. L'interstice est parsemé de lymphocytes et de plasmocytes et ceci surtout dans la région cortico-médullaire. Les granulomes de la pyélonéphrite manquent. Les tubes sont comprimés et forment des bandelettes de cellules, souvent sans lumière. Les capillaires intertubulaires sont également comprimés ». La disposition architectonique des tubes et des capillaires n'est pas perturbée.

Sur le plan anatomo-clinique, Spühler et Zollinger (84, 85) distinguent 3 stades :

Dans le premier stade, qui est celui de la néphrite en foyer, le processus débute dans la zone cortico-médullaire. Des zones acellulaires et exsudatives voisinent avec d'autres territoires intacts. Ces foyers se groupent autour des tubes et des vaisseaux, ils consistent en lymphocytes, plasmocytes, histiocytes ; des éosinophiles peuvent également être observés. Leur nombre est variable. Les cellules épithéliales et les membranes basales sont séparées l'une de l'autre par un transsudat. Ces altérations se traduisent principalement par une diminution du pouvoir de concentration urinaire. On ne sait pas combien de temps ce stade peut durer. Uehlinger (96) pense que ce n'est qu'au cours des années qu'on passe lentement du stade 1 au stade 2.

Le second stade est celui de l'insuffisance tubulaire. Les infiltrats en foyer sont reliés les uns aux autres dans toute la région cortico-médullaire par une zone inflammatoire et l'on constate une tendance à la cicatrisation des anciens foyers avec imprégnation des tissus par les mucopolysaccharides. On note, en outre, une hyalinose de la membrane basale et une desquamation accrue des cellules épithéliales avec formation de cylindres granuleux imprégnés d'hémoglobine. On observe souvent, à ce stade, des régénérats de l'épithélium tubulaire.

Le troisième stade, finalement, est celui du rein contracté qui ne se distingue en rien cliniquement des autres insuffisances rénales terminales. La région cortico-médullaire montre des cicatrices et des granulations. Le stade final aboutit à une division de la corticale en secteurs radiaires avec fibrose interstitielle au sein de laquelle on retrouve des tubes dilatés à épithélium aplati et dont les membranes basales hyalinisées sont épaissies. L'atteinte glomérulaire se signe par une hyalinose progressive de la capsule de Bowmann. Les papilles, comme nous l'avons déjà vu, peuvent être séquestrées et présenter des calcifications. Des lésions de néphrocalcinose peuvent s'observer à ce stade.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE

A) CLINIQUE.

Sur le plan clinique, l'atteinte rénale consécutive à l'abus de phénacétine ne se distingue en rien des autres néphrites interstitielles (58). Il s'agit le plus souvent de femmes étiquetées « dystoniques neuro-végétatives », qui ont presque toujours derrière elles une longue histoire de céphalées.

La maladie rénale va passer par différentes phases correspondant aux stades que Zollinger (101, 104) a définis sur le plan anatomopathologique.

Le premier stade est caractérisé par un temps de latence qui peut durer, selon Gsell (21, 23), de quelques mois à quelques années. Le rein est encore capable de faire face aux besoins habituels de l'organisme, cependant la marge de sécurité est diminuée et c'est ainsi que la surcharge en chlorure d'ammonium, par exemple, pourra permettre d'objectiver une insuffisance tubulaire distale. On notera, à la rigueur, quelques perturbations des clearances tubulaires. Ce premier stade, caractérisé par une fonction rénale encore suffisante, et dont la symptomatologie clinique est pauvre, correspond, sur le plan anatomopathologique, à la néphrite interstitielle en foyer.

Le deuxième stade se manifeste par une insuffisance tubulaire. L'une des fonctions les plus précocement atteintes est le pouvoir de résorption de l'eau et l'on note alors l'apparition d'une hyposthénurie. Les cellules tubulaires répondent mal à l'hormone antidiurétique, ce trouble peut être objectivé par le test à la pitressine. Le sodium étant souvent mal résorbé par le tube, il est important de ne pas soumettre ces malades à un régime sans sel strict.

La TAH est encore normale et la rétention azotée modeste. L'os peut également être touché, le degré de décalcification est fort variable ; on assiste parfois à la constitution d'une image d'ostéomalacie avec présence de lignes de Looser à la radiographie. A la pyélographie on note un fréquent retard de l'élimination de la substance de contraste, sans modification de l'image caliciale.

L'examen des urines révèle une albuminurie en général modeste et le sédiment est composé de quelques leucocytes et de quelques globules rouges avec, parfois, de rares cylindres granuleux. En cas de surinfection urinaire, on pourra retrouver les leucocytes décrits par Sternheimer

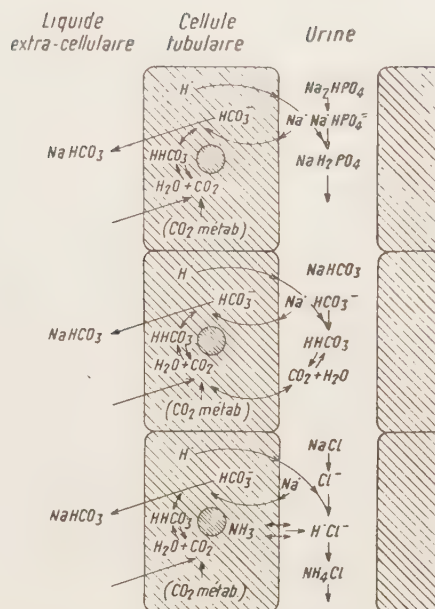


FIG. 1. — Echanges ioniques au niveau du tube distal (selon GILMAN et BRAZEAU).

et Malbin (89). La bactériurie n'a pas pu être mise en évidence dans tous les cas de néphrite interstitielle chronique, elle manque même classiquement dans la forme hémotogène chronique due à la phénacétine, du moins dans les stades de début.

Au troisième stade l'insuffisance rénale est complète ; le glomérule est atteint, l'azotémie est sévère, l'hypertension s'est constituée et l'image clinique est celle d'une insuffisance rénale terminale.

En résumé, nous pouvons dire que les malades présentant une néphrite interstitielle chronique frappent avant tout le clinicien par l'aspect de la peau et des muqueuses. Ils sont anémiques et déshydratés (88), se plaignent essentiellement de fatigue, de manque d'appétit et parfois de douleurs osseuses. Leurs urines sont abondantes, mais d'un poids spécifique bas, le sédiment urinaire est peu caractéristique, l'azotémie discrète, l'hypertension absente. Le tableau électrolytique est celui d'une acidose hyperchlorémique. L'hypokaliémie fréquente vient encore renforcer l'adynamie de ces malades. Consécutivement à ces troubles métaboliques l'électrocardiogramme peut présenter d'importantes altérations de la phase terminale [Hensler (30)].

Ce tableau caractérise le second stade de la maladie qui est le seul à être pathognomonique de la néphrite interstitielle, le premier stade ne permettant pas encore de poser le diagnostic et le troisième ne le permettant plus [Gsell (21, 23)].

B) PHYSIOPATHOLOGIE.

Comme nous avons déjà eu l'occasion de le voir dans le chapitre réservé à l'anatomopathologie, l'atteinte rénale au cours de la néphrite interstitielle intéresse, en premier lieu, le tube et principalement le tube distal. L'œdème interstitiel exerce surtout une compression des capillaires inter-tubulaires et le cortex n'est, en général, guère touché par ce processus alors que, comme le signale Jornod (40), la papille peut être le siège d'altérations plus ou moins graves pouvant aller jusqu'à la nécrose. L'atteinte glomérulaire, plus tardive, caractérise les cas déjà anciens. Ces notions sont confirmées par l'étude des clearances glomérulaires et tubulaires.

Cette atteinte du tube distal porte principalement sur le mécanisme d'acidification et sur le pouvoir de concentration urinaire.

a) L'alimentation représente un apport journalier d'acides forts (acide sulfurique, phosphorique, etc) compris entre 50 et 100 mEq (28, 29) et le métabolisme intermédiaire produit environ 20.000 moles de CO_2 par 24 heures. Ces acides sont rapidement neutralisés par les systèmes tampons de l'organisme, de telle sorte que le pH sanguin reste inchangé. Mais afin de ne pas surcharger le système tampon ils sont éliminés, soit par les poumons (acides volatils), soit par les reins (acides fixes). Pour éliminer les acides le rein dispose de deux mécanismes (fig. 1) :

1) La cellule tubulaire est capable de sécréter des ions hydrogènes (63) provenant de la dissociation de l'acide carbonique, qui résulte lui-même de la combinaison d'une molécule de gaz carbonique et d'une molécule d'eau. Ce dernier processus est accéléré grâce à la carbo-anhydrase. Les ions hydrogènes se substituent au sodium éliminé par les urines, principalement sous forme de phosphate disodique ($\text{H}^+ + \text{Na}_2\text{HPO}_4 \rightarrow \text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}^+$). Une fois réabsorbé dans le tube ce sodium pourra être à nouveau transformé en bicarbonate. La sécrétion d'ions hydrogène est un phénomène qui intéresse, non seulement le tube distal, mais aussi, à un degré moindre, le tube proximal et c'est grâce à ce mécanisme que l'organisme parvient à économiser, en plus des ions sodium, le potassium et le calcium. Les ions hydrogènes, ainsi sécrétés, représentent la fraction que nous appelons l'acidité urinaire titrable.

2) Cet échange sodium-hydrogène n'est possible que lorsqu'il aboutit à la formation d'un acide faible (H_2CO_3) ou d'un sel faiblement acide (NaH_2PO_4). Puisque l'organisme est incapable de tolérer des urines d'un pH inférieur à 4,5 le sodium des sulfates et des chlorures ne peut pas être remplacé par des ions hydrogènes (forma-

tion de HCl et H_2SO_4). C'est ici qu'intervient l'ammonio-génèse. Au niveau du tube distal la glutamine surtout (67), mais aussi d'autres acides aminés en moindre proportion (49), libèrent de l'ammoniaque (NH_3) sous l'action de la glutaminase (12) et des désaminases. L'ammoniaque, en se combinant avec un ion hydrogène, se transforme en ammonium (NH_4^+). Cet ion ammonium peut déplacer le sodium et d'autres cations en formant du NH_4Cl et du $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Ainsi un sel neutre est transformé en un autre sel neutre par un processus à la fois de sécrétion d'ions hydrogène et de formation d'ammoniaque. L'ammoniaque urinaire, déterminé selon les méthodes de laboratoire habituelles, correspond à l'ammonium éliminé par les urines. L'addition du taux de l'ammoniaque urinaire et de l'acidité urinaire titrable représente ce que nous appelons l'acidité totale (sécrétion totale d'ions H^+).

Le potassium, entièrement réabsorbé au niveau du tube proximal, est à nouveau sécrété par le tube distal. Il existe une compétition entre les ions hydrogène et potassium (3, 4). Lorsque l'élimination d'ions hydrogène est insuffisante, soit parce que la carbo-anhydrase est inhibée, soit parce que la tension de CO_2 est basse, comme dans l'alcalose respiratoire par exemple, ou encore parce que la cellule tubulaire est altérée, le potassium est échangé contre le sodium et éliminé de manière excessive dans les urines.

Lorsque les mécanismes d'acidification et d'ammonio-génèse sont perturbés on assiste également à une perte excessive de calcium par les urines. L'hypocalcémie, qui devrait en résulter, est immédiatement compensée par la mobilisation du calcium osseux ce qui peut aboutir, à la longue, à l'ostéomalacie.

b) Les urines des malades atteints de néphrite interstitielle ont une densité basse qui n'est guère modifiée par l'épreuve de la soif ou par l'injection de pitressine. Cette difficulté d'élaborer des urines concentrées repose sur plusieurs mécanismes : l'hypokaliémie et l'hypercalcémie de la néphrite interstitielle, de même que l'infection, portent atteinte à l'intégrité anatomique du tube distal et du canal collecteur. Puisque, selon la théorie de Wirtz (97, 98), l'intégrité morphologique et fonctionnelle de la zone médullaire du rein est indispensable à l'élaboration d'une urine concentrée, il est très probable que l'atteinte de cette région puisse altérer la stratification osmotique de la médullaire et interférer ainsi avec le processus de concentration urinaire.

c) La protéinurie est, en principe, minime lorsque la fonction glomérulaire est intacte. Mais puisque les tubes réabsorbent entre 20 et 30 g de protides par 24 heures, on peut aisément concevoir une protéinurie discrète d'origine tubulaire.

Avant de terminer ce court chapitre de physiopathologie, où nous n'avons fait qu'esquisser les grandes lignes des mécanismes tubulaires, nous voudrions insister sur le test d'acidification par le chlorure d'ammonium qui a été effectué chez la majorité de nos malades. L'ingestion de chlorure d'ammonium équivaut à pratiquer une surcharge acidotique puisqu'il est transformé en une quan-

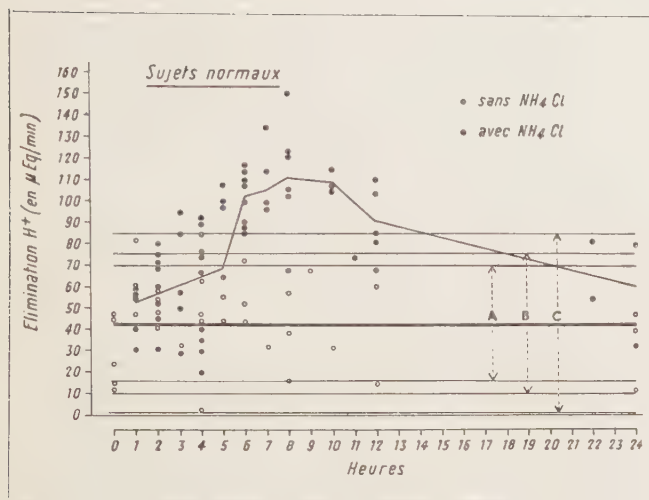


FIG. 2. — Excrétion d'ions H^+ (en $\mu Eq/min.$) après ingestion de chlorure d'ammonium (0,1 g/kg à 0 heure, exprimée en fonction du temps (selon GUTMANN).

La ligne épaissie au centre de la trame représente la moyenne de l'excrétion chez les sujets non testés. Les limites fiduciaires à 95 %, 99 % et 99,9 % sont tracées (a, b et c).

tité équivalente d'acide chlorhydrique, l'ion ammonium étant métabolisé au niveau du foie en urée.

C'est Haldane (26) qui, en 1921, a administré pour la première fois à l'homme du chlorure d'ammonium en quantité suffisante pour produire une acidose sanguine, c'est-à-dire une baisse de la réserve alcaline et une augmentation de l'excrétion d'acides urinaires. L'acide chlorhydrique résultant de cette surcharge va rapidement être neutralisé par l'organisme. Le tube distal normal répondra à cette surcharge acide, accompagnée de diminution de la réserve alcaline, en récupérant au maximum ses bases nobles selon les processus étudiés précédemment. L'excrétion urinaire de chlorure de sodium et d'ammonium consécutive à une surcharge de l'organisme en chlorure d'ammonium fut particulièrement bien étudiée par Gamble, Blackfan et Hamilton (17). En 1925, ces auteurs eurent recours à des doses réparties sur 5 à 6 jours, ce qui rend le test difficilement appréciable en clinique courante. Gutmann (24), dans la thèse qu'il a consacrée à ce sujet, signale que Davies et Wrong (11), en 1957, furent les premiers à mettre au point un test d'une durée de un jour. Ces auteurs, malheureusement, n'ont pas poursuivi leurs collections urinaires au-delà des 8 heures qui suivirent le début du test ; de plus, ils n'ont dosé ni l'acidité titrable, ni le CO_2 urinaire.

La méthode à laquelle nous avons eu recours est celle que Greder (18) a mise au point. Au cours du test le malade ne modifie en rien ses conditions habituelles d'existence, de régime et de boisson. Des échantillons urinaires sont récoltés sous thymol et paraffine pendant les 12 heures qui précèdent l'épreuve et les 24 heures qui la suivent. Au début du test le malade ingère le chlorure d'ammonium sous forme de dragées, à raison de 0,1 g par kg, avec 300 cm³ de liquide dans un délai de 15 minutes. Les urines sont portées de suite au laboratoire et l'on dose

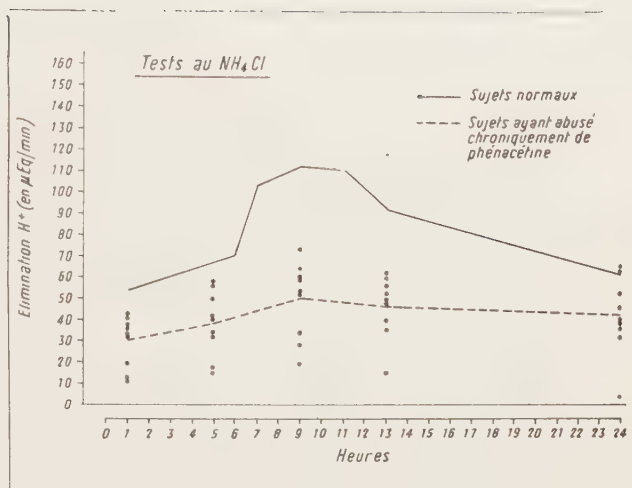


FIG. 3. — Résultats des tests au NH_4Cl pratiqués chez nos malades. Les valeurs moyennes obtenues chez le sujet normal sont également portées à titre comparatif.

sur chaque échantillon le pH, l'acidité titrable, le NH_4Cl , Na et K, ainsi que le CO_2 par la méthode volumétrique de Van Slyke. Comme l'écrit Gutmann (24) « une objection sérieuse à ce test est celle de la résorption irrégulière des dragées de chlorure d'ammonium au niveau intestinal ». L'administration de cette substance en capsule cause souvent de vives douleurs gastriques. Le chlorure d'ammonium peut être dispensé en solution, mais son goût est assez déplaisant et c'est ainsi que nous avons choisi de l'administrer sous sa forme la plus simple malgré le risque d'une importante cause d'erreur. Pour ces raisons, il faut interpréter les résultats avec précaution, néanmoins une analyse statistique rigoureuse, établie par Gutmann (24) chez 10 sujets normaux a révélé le haut degré de signification de la méthode (voir fig. 2).

Nous avons exprimé nos résultats en $\mu Eq/min.$ d'ammoniaque, d'acidité titrable et de CO_2 , ainsi qu'en μEq d'ions hydrogène. Cette dernière valeur résulte de l'addition de l'acidité titrable et de l'ammoniaque moins le CO_2 .

Nous avons porté dans le graphique n° 2 l'ensemble des résultats obtenus par cette méthode. Il ressort de cette étude que le pouvoir d'acidification tubulaire s'est révélé précocement perturbé chez la plupart de nos malades. Nous aurons l'occasion de revenir sur l'intérêt de ce test (fig. 3).

EXPÉRIMENTATION ANIMALE

L'étiopathogénie de la néphrite interstitielle est loin d'être parfaitement connue. Elle pose, en fait, un problème d'une grande complexité, les lésions anatomiques de cette affection pouvant résulter de mécanismes très divers. Zollinger (101) fait mention, dans son ouvrage consacré aux néphrites interstitielles, de nombreuses ex-

périences au cours desquelles il fut possible d'obtenir des lésions rénales typiques.

Dans cette courte revue de l'expérimentation animale il ne nous sera pas possible de faire état de tous les travaux consacrés à ce sujet. Nous voudrions, tout d'abord, considérer le problème de la néphrite interstitielle dans son ensemble avant d'aborder la question plus particulière de la phénacétine et de ses répercussions sur le rein. C'est encore à Thoenen (94, 95) que nous empruntons une grande partie des notions qui suivent.

1°) *Rôle de l'infection directe et des toxines.* L'injection intra-veineuse de staphylocoques vivants chez le lapin aboutit habituellement à la présence d'abcès diffus au niveau de l'interstice rénal. Braude, Schappirod et coll. (7), qui ont pratiqué des injections intra-cardiaques de colibacilles, suivies d'un massage du rein sous narcose, obtiennent par ce moyen des lésions de type néphrite interstitielle. Zollinger (101) écrit : « Les capillaires inter-tubulaires sont lésés par les toxines circulant dans le sang plus que tout autre organe, car c'est là que circule le sang le plus concentré. Les produits toxiques vont également dans l'interstice, soit après résorption par les tubules, soit par passage direct hors des capillaires nourriciers ». Bell et coll. (2), qui ont pratiqué des injections de streptocoques au singe obtiennent tantôt une glomérulo-néphrite, tantôt une néphrite interstitielle. De même en pathologie humaine une affection telle que la scarlatine peut aboutir, soit à une glomérulo-néphrite, soit à une néphrite interstitielle aiguë. Mais alors que cette dernière apparaît en général tardivement et suggère un conflit antigènes-anticorps, la glomérulo-néphrite aiguë se manifeste au début de l'affection lors de la dissémination hématogène. Morard (60) obtient des néphrites interstitielles en combinant les facteurs toxiques et bactériens ; il pratique, chez le lapin, des injections d'endotoxines colibacillaires, à dose non létale, suivies d'une injection intra-veineuse de colibacilles. Les lésions rénales ne se produisent pas lorsque les endotoxines ou les bacilles sont injectés isolément.

2°) *Rôle des albumines toxiques dégradées.* Lors d'hémolyse, de brûlures, de broyage de muscles, de tuberculose grave ou de myélome, on peut assister à la constitution d'atteintes rénales de type néphrite interstitielle. Longcope (48), en injectant à des lapins en une seule fois une grosse quantité de sérum de cheval, observe également des infiltrats de l'interstice. Finalement, Heinlein (27), qui injecte de l'histamine pendant six semaines à des lapins, obtient des lésions de néphrite interstitielle.

On retire de ces expériences que les albumines toxiques et leurs déchets métaboliques peuvent aboutir à la constitution de néphrite interstitielle chez l'animal.

3°) *Rôle de la stase urinaire.* Après ligature des uretères de lapins, on a pu observer la constitution d'infiltrats au niveau de l'interstice rénal. Strong (90), lors des mêmes expériences, observe tout d'abord un œdème interstitiel avec polynucléaires et cellules rondes, puis le lendemain déjà une augmentation du conjonctif.

4°) *Rôle des substances chimiquement simples.* Différents toxiques ont été administrés à l'animal dans l'espoir de provoquer des lésions de néphrite interstitielle (101). Ces conditions étant exceptionnelles en pathologie humaine, nous ne ferons état ici que des travaux concernant la phénacétine et plus particulièrement le Saridon (les autres composants de ce médicament paraissant être dénués d'action néphro-toxique).

Le Saridon est administré par Studer et Zbinden (91, 92, 93) à des rats. Malgré une expérimentation prolongée, les auteurs n'observent jamais de modifications pathologiques des reins. Reubi (71), de son côté, administre à des lapins par sonde gastrique, pendant 15 à 18 mois, 1 à 2 gr. de Saridon par jour. Aucun de ces animaux ne présente la moindre altération rénale. Thoenen et coll. (95), qui utilisent comme animal d'expérience la souris, observent, après administration prolongée de Saridon, la constitution d'un infiltrat interstitiel péri-vasculaire. La valeur de ces dernières expériences est difficilement appréciable, la tendance spontanée de la souris à faire des néphrites interstitielles étant bien connue.

L'administration de Saridon à des animaux dont les reins ont été préalablement lésés chimiquement (alcool polyvynilique, oxalates ou sulfamides) n'entraîne aucune atteinte rénale typique [Studer et Zbinden (93)].

Par contre, l'association d'une infection à l'intoxication par la phénacétine donne des résultats fort intéressants. C'est ainsi que Studer (92, 93) observe chez un lapin qui reçoit chroniquement du Saridon la constitution d'une néphrite interstitielle à la suite d'un abcès pulmonaire. Les expériences de Miescher (54) à cet égard sont pleines d'enseignement. Cet auteur répartit 23 lapins en 3 groupes. Le premier groupe ne reçoit que du Saridon à raison de 900 mg par kilo 5 fois par semaine pendant 8 mois. Après 6 mois d'un traitement identique, on pratique chez les lapins du deuxième groupe une injection intra-veineuse de colibacilles peu virulents. Le troisième groupe ne reçoit que des injections de colibacilles. Seuls les 7 lapins qui ont reçu l'association de colibacilles et

de Saridon développent une néphrite interstitielle, alors que ceux qui n'ont reçu que du colibacille ou que du Saridon ne présentent aucune lésion rénale. Les expériences de Reubi (71) ne parlent pas dans le même sens. Cet auteur injecte des cultures vivantes de colibacilles à des lapins recevant depuis 15 à 18 mois 1 à 2 g de Saridon par jour, ainsi qu'à des lapins non traités. Tous ces animaux ont subi une néphrectomie unilatérale avant l'injection de colibacilles de façon à faciliter les contrôles. C'est ainsi que les animaux traités par le Saridon ne montrent pas de lésions plus graves que les témoins. Par contre, le contrôle histologique, pratiqué avant l'injection de colibacilles, révèle chez plusieurs animaux témoins n'ayant jamais reçu la moindre drogue, des infiltrats interstitiels étendus. Pour cet auteur, la néphrectomie unilatérale préalable reste une précaution absolument indispensable si l'on veut tirer des conclusions valables d'une telle expérimentation.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

CAS N° 1. — M. V... Ulysse, 43 ans, employé (Obs. Clin. Thér., 51845).

Bonne santé habituelle. Souffre de céphalées, d'origine indéterminée, depuis plus de 20 ans. A consommé environ 7.000 comprimés de Saridon au total, dont 4.000 au cours des trois dernières années. Averti par un article de journal des dangers que représente un abus chronique de phénacétine, le malade demande à être contrôlé dans le service en 1958.

L'état de nutrition est excellent, les différents status sont normaux et les fonctions rénales satisfaisantes, ce qui ne surprend guère, l'abus de médicaments étant modeste et les urines stériles. Le test au NH_4Cl ne fait que confirmer l'intégrité de la fonction rénale. La TAH est de 12/8. Le F.O. est normal. V.S. : 8/22. Hb. : 91 %. Gl. rouges : 4.360.000. Index : 1,04. Gl. blancs : 4.900, répartition normale. Prot. tot. : 7,5 mg %. Créatinine : 0,87 mg %. NPN : 28 mg %. Na : 144, K : 3,7, Cl : 110, CO_2 : 22,5, Ca : 4,6, P : 2,9 mEq/l. Phosphatase alcaline : 2,54 U.B. Urines : albumine : 0, sédiment s.p., culture stérile, densité max. : 1022. PSP : élimination après 15' et après 2 h. 25/65. Clearance à la créatinine : 132 cc/min. Test au NH_4Cl : 111 $\mu\text{Eq H}^+/\text{min.}$ (*).

Résumé : La faible consommation de phénacétine, dans ce cas, ne s'accompagne d'aucune altération sanguine, ni rénale.

CAS N° 2. — Mme R... Josette, 28 ans, ménagère (Obs. Clin. Thér., 52022).

Entre dans le service en 1958 pour tentamen à l'Optalidon faisant suite à un état névrotique grave. Commotion cérébrale à l'âge de 8 ans, nouvel accident, avec perte de connaissance, à 10 ans, sinon bonne santé habituelle. Souffre de céphalées frontales depuis plusieurs années et prend, depuis plus de 3 ans, jusqu'à 8 comprimés d'analgésiques par jour (Saridon, Véganine, Kafa, etc...).

L'examen clinique est sans particularité, les urines sont stériles et les fonctions rénales satisfaisantes. TAH : 12,5/8,5. F.O. normal. V.S. : 10/26. Hb. : 72 %. Gl. rouges : 3.920.000. Index : 0,91. Gl. blancs : 4.600, répartition : légère déviation à gauche. Prot. tot. : 7,2 g %. NPN : 26 mg %. Urines : albumine 0, sédiment s.p., culture stérile, densité max. : 1033. P.S.P. : 40/75. Test au NH_4Cl : 99 $\mu\text{Eq H}^+/\text{min.}$

Résumé : Dans ce cas, les urines sont stériles et les fonctions rénales satisfaisantes, de même que le test au NH_4Cl .

CAS N° 3. — Mlle B... Fernande, 50 ans, infirmière (Obs. Clin. Thér., 49916).

Mal de Pott diagnostiqué en 1934. En 1943 premier séjour dans le service avec le diagnostic de mal de Pott ancien et d'instabilité neuro-végétative. Depuis cette époque, Mlle B... prend 2 à 3 comprimés de Saridon (parfois davantage) par jour pour lutter contre des migraines tenaces à recrudescence prémenstruelle. Revient dans le service en 1957 à la suite d'une forte consommation de Saridon (aurait pris plus de 20 comprimés). Etat de conscience altéré, hémisindrome sensorio-moteur gauche d'origine indéterminée. Les urines ne sont pas infectées et les fonctions rénales sont satisfaisantes (PSP : 25/65). Lors du séjour suivant, en avril 1958, la malade, qui n'a pas pu abandonner le Saridon, se plaint de troubles mnésiques et visuels. Elle frappe par la pigmentation gris-brun des téguments qui est associée à un certain degré de bouffissure de la face. L'hémisindrome gauche persiste, les céphalées sont toujours tenaces, on les explique, en partie du moins, par une cervicarthrose C5-C6. Les urines ne sont pas infectées et les fonctions rénales sont toujours satisfaisantes. La TAH est de 14/8. Le F.O. est normal. V.S. : 2/4. Hb. : 83 %. Gl. rouges : 4.240.000. Index : 0,98. Gl. blancs : 6.200, répartition normale. Prot. tot. : 6,3 g %. Créatinine : 0,64 mg %. NPN : 23 mg %. Na : 137, K : 4,2, Cl : 105, CO_2 : 24 mEq/l. Urines : albumine : 0, sédiment r.d.p., culture stérile, densité max. : 1024. PSP : 15/85. Clearance à la créatinine : 105 cc/min. Test au NH_4Cl : 95 $\mu\text{Eq H}^+/\text{min.}$

Résumé : Malgré une consommation importante de phénacétine, cette malade, dont les urines ne sont pas infectées, présente des fonctions rénales satisfaisantes. On note l'existence de troubles neurologiques (hémisindrome sensorio-moteur gauche) d'origine indéterminée.

(*) La valeur indiquée est le pic d'excrétion maximum d' H^+ (valeurs normales comprises entre 80 et 120 $\mu\text{Eq H}^+/\text{min.}$).

CAS N° 4. — Mme F... Alice, 53 ans, ménagère (Obs. Clin. Thér., 50967).

Cette malade, suivie par différents psychiatres pour une psychopathie sévère, consomme depuis plus de 10 ans environ 200 comprimés de Saridon par mois. Elle souffre de céphalées rebelles à toute autre thérapeutique et qui s'expliquent partiellement par un ancien glaucome, actuellement traité et non évolutif. On relève dans l'anamnèse une enfance particulièrement mouvementée et malheureuse. En 1939, gastrectomie pour ulcus. L'état de nutrition est médiocre, pâleur sans cyanose associée. Léger souffle systolique apexien. TAH : 12/8,5. F.O. : glaucome ancien. Les urines sont stériles et, malgré l'importante consommation de phénacétine, les fonctions rénales sont satisfaisantes. V.S. : 6/17. Hb. : 64 %. Gl. rouges : 3.240.000. Index : 1,0. Gl. blancs : 2.850, légère déviation à gauche. Prot. tot. : 6,48 g %. Créatinine : 0,60 mg %. NPH : 34 mg %. Na : 135. K : 4,2. Cl : 122. CO² : 23,6 mEq/l. Urines : albumine traces, sédiment : quelques leuco et gl. rouges, culture stérile, densité max. : 1032. PSP : 35/75.

Résumé : Malgré une consommation de phénacétine importante, cette patiente, dont les urines sont restées stériles, présente des fonctions rénales satisfaisantes et une anémie modeste.

CAS N° 5. — Mme R... Germaine, 44 ans, ouvrière (Obs. Clin. Thér., 49664).

Dans les antécédents héréditaires de cette malade on relève un père éthylique, une mère « nerveuse », trois oncles paternels suicidés vers 45 ans, un frère traité pour dépression nerveuse. La malade, elle-même, est très nerveuse et elle a fait, en 1945, une dépression sévère. Depuis 1950 elle prend jusqu'à 10 sachets de poudres Kafa par jour pour combattre des céphalées tenaces. En 1956 on note l'apparition d'absences. En 1957 la malade est hospitalisée en Neurologie pour une comitialité d'origine indéterminée avec hémisindrome sensorio-moteur gauche. L'E.E.G. révèle une dysrythmie accentuée par l'hyperpnée et plus marquée à droite qu'à gauche. Les autres examens neurologiques, y compris l'encéphalographie gazeuse, n'apportent rien de plus. En 1958 la malade entre en Médecine pour des céphalées chroniques, une fatigue intense et une comitialité. A l'exception du status neurologique, qui est inchangé, les autres systèmes sont sans particularité. TAH : 10/6. F.O. normal. La malade renonce à la phénacétine et elle voit ses céphalées diminuer d'intensité. Bien que les fonctions rénales habituelles soient satisfaisantes, on note cependant un test au NH₄Cl déjà perturbé. V.S. : 3/7. Hb. : 85 %. Gl. rouges : 4.150.000. Index : 1,02. Réticulocytes : 14 ‰. Gl. blancs : 8.200, légère déviation à gauche. Prot. tot. : 6,6 g %. Créatinine : 0,57 mg %. NPN : 29 mg %. Na : 139, K : 4,0, Cl : 106, CO² : 23,5 mEq/l. Urines : albumine : 0, quelques leuco au sédiment, culture stérile, densité max. : 1019. PSP : 30/55. Clearance à la créatinine : 133 cc/min. Test au NH₄Cl : 64 μEqH⁺/min.

Résumé : Chez cette patiente, qui présente un hémisindrome sensitivo-moteur gauche d'origine indéterminée, le test au NH₄Cl révèle une atteinte du tube distal. L'arrêt de la phénacétine s'accompagne d'une nette diminution des céphalées.

CAS N° 6. — Mme D... Edith, 47 ans, vendeuse (Obst. Clin. Thér., 51031).

La malade entre dans le service pour des troubles digestifs de type colitique et une anémie inexpliquée associée à une asthénie profonde. Dans les antécédents, on relève une cystite en 1935, une pleurite bacillaire en 1951. Le teint caractéristique de la malade fait suspecter d'emblée un abus de phénacétine. Mme D..., qui souffre depuis plus de 15 ans de céphalées sur base de strabisme et d'arthrose cervicale, prend en moyenne 6 comprimés de Saridon par jour, ce qui représente une dose totale d'environ 30.000 comprimés, soit plus de 7 kg de phénacétine. La face est légèrement bouffie, les urines sont infectées, on note une légère perturbation des fonctions rénales. TAH : 13/8. F.O. : normal. Pas d'anomalie morphologique des reins à l'urographie. Mise au courant des risques qu'elle court, la malade renonce aux analgésiques et elle voit ses céphalées diminuer d'intensité. Cette amélioration persiste une année plus tard. V.S. : 3/5. Hb. : 62 %. Gl. rouges : 2.980.000. Index : 1,0. Réticulocytes : 8 ‰, pas de ponctuations basophiles. Gl. blancs : 5.600, répartition normale. Prot. tot. : 5,9 g %. NPN : 29 mg %. Créatinine : 1,2 mg %. Na : 139, K : 4,9, Cl : 106, CO² : 23 mEq/l. Urines : albumine traces. Sédiment : nombreux leucocytes et gl. rouges, rares cylindres hyalins. Culture : coli. Densité max. : 1017 au test de concentration et 1015 après injection de pitressine. PSP : 15.65. Clearance à la créatinine : 63 cc/min. Test au NH₄Cl : 62 μEqH⁺/min.

Résumé : Chez cette patiente, dont l'abus de phénacétine a été révélé par la pigmentation caractéristique des téguments, on note une altération encore modeste de la fonction rénale, mais une anémie sévère. Après arrêt de la phénacétine les céphalées diminuent nettement d'intensité.

CAS N° 7. — Mme H... Enid., 63 ans, ménagère (Obs. Clin. Thér., 53757).

La malade a souffert depuis l'enfance de migraine et d'insomnie. A l'âge de 32 ans, subit une hystérectomie avec annexectomie motivée par d'importantes ménorragies. C'est à la suite de cette intervention que les céphalées, dont l'intensité a considérablement augmenté, nécessitent la prise journalière de plusieurs poudres à base d'aspirine, de phénacétine et de caféine. La malade, qui est insomniaque et constipée, avoue d'autre part un très large abus de somnifères et de laxatifs. A l'entrée dans le service elle se plaint surtout de ses céphalées et d'une intense asthénie. Les téguments et les conjonctives sont pâles. A la scopie on note un ventricule gauche nettement augmenté de volume. TAH : 21/11. Pouls : 80,

régulier. ECG : altérations diffuses de la phase terminale. Le foie et la rate sont dans les limites normales. Les loges rénales sont souples, vides, indolores. Chez cette malade, qui présente un abus certain de phénacétine et dont la culture urinaire est restée stérile, on trouve, en plus d'une anémie, des signes d'atteinte de la fonction rénale, et, en particulier, un test au NH_4Cl nettement abaissé. V.S. : 5/12. Hb. : 68 %. Gl. rouges : 3.320.000. Index : 1,02. Gl. blancs : 5.000, répartition normale. Prot. tot. : 5,4 g %. Créatinine : 1,0 mg %. Na : 150, K : 3,1, Cl : 110, CO_2 : 24,3 mEq/l. Urines : albumine 0, sédiment leuco + + +, rares gl. rouges, culture stérile. Densité max. : 1016. PSP : 35/75. Clearance à la créatinine : 99,5 cc/min. NH_4Cl : 60,5 $\mu\text{EqH}^+/\text{min}$.

Résumé : Chez cette malade, dont les fonctions rénales sont par ailleurs satisfaisantes, le test au NH_4Cl objective une nette diminution de la fonction tubulaire distale.

CAS N° 8. — Mme G... Adrienne, 38 ans, ménagère (Obs. Clin. Thér. 52397).

La malade entre dans le service pour tentamen motivé par un état dépressif avancé. On note dans l'anamnèse une pleurésie, probablement bacillaire, à 13 ans, puis à 17 ans une péritonite tuberculeuse qui nécessite un séjour de 16 mois à Leysin. Depuis plus de 10 ans la malade, qui souffre de céphalées à recrudescence prémenstruelle et de dysménorrhée, consomme 15 à 25 comprimés de Saridon par semaine. Elle a également recours à d'autres analgésiques contenant de la phénacétine et fume environ 3 paquets de cigarettes par jour. L'état général est bon, les téguments sont pâles avec une pigmentation de type solaire accusée. Auscultation cardiaque sans particularité. TAH : 13/9. Abdomen souple et indolore, foie et rate dans les limites normales. Loges rénales souples et indolores. V.S. : 8/20. Hb. : 87 %. Gl. rouges : 4.320.000 Index : 1,01. Gl. blancs : 7.500, répartition normale. Prot. tot. : 7,2 g %, créatinine : 1,35, puis 1,14 mg %. Urines : albumine 0. Sédiment : quelques cellules épithéliales et quelques leuco. Densité max. : 1024 (Volhard). PSP : 30/80. Test au NH_4Cl : 65 $\mu\text{EqH}^+/\text{min}$.

Résumé : Dans ce cas les fonctions rénales habituelles sont peu perturbées, mais le test au NH_4Cl révèle déjà une diminution significative de la fonction tubulaire distale.

CAS N° 9. — Mme Sch... Rose, 29 ans, ménagère (Obs. Clin. Thér. 53866).

Malade hospitalisée dans le service pour un état fébrile d'origine indéterminée, puis pour dyskinésie vésiculaire, et frappant par un comportement agressif et inadéquat. L'anamnèse met en évidence un important abus d'analgésiques de toutes sortes motivé par des céphalées et par des douleurs osseuses particulièrement vives depuis une opération du ménisque pratiquée en 1946. Depuis quelques années la malade est suivie par la Policlinique de Psychiatrie pour un état dépressif. Signalons finale-

ment que Mme Sch... fume environ 40 cigarettes par jour. L'état de nutrition est médiocre. Les téguments sont pâles. TAH : 10/6, cœur sans particularité. Le foie et la rate sont légèrement augmentés de volume, une biopsie splénique est normale. Les loges rénales sont souples et indolores. V.S. : 6/16. Hb. : 83 %. Gl. rouges : 4.000.000. Index : 1,03. Gl. blancs : 8.100, répartition : déviation à gauche. Prot. tot. : 5,5 g %. Azote uréique : 16 mg %. Na : 139, K : 4,3, Cl : 111, CO_2 : 23,3 mEq/l. Urines : albumine 0, sédiment leuco + +, rares gl. rouges, culture coli, densité max. : 1024. PSP : 30/60. Test au NH_4Cl : 59 $\mu\text{EqH}^+/\text{min}$.

Résumé : Chez une malade qualifiée de « dystonique neuro-végétative » et ayant consommé de fortes doses de phénacétine, les fonctions rénales habituelles sont peu perturbées, mais le test au NH_4Cl se révèle déjà nettement pathologique.

CAS N° 10. — M. G... René, 52 ans, manœuvre (Obs. Clin. Thér. 40.177, Clin. Méd. 16.716, Neurol. 3.265).

Le malade a joui d'une excellente santé jusqu'en 1952, se met alors à souffrir de céphalées rebelles qui le contraignent à consommer 10 à 20 comprimés de Saridon par jour. En 1952 premier séjour hospitalier pour empyème métapneumonique à droite. Nouvelle hospitalisation pour insuffisance cardiaque en 1958. L'urographie révèle alors une faible opacification des deux côtés sans anomalie visible, on note également un retard d'élimination de la PSP (9 % après 15 minutes). Le sédiment urinaire est normal, les urines stériles. La TAH est comprise entre 16/8 et 19/10. Les autres systèmes sont sans particularité. Dès mars 1959 le malade doit s'aliter, il ne peut plus marcher et les céphalées redoublent d'intensité. A l'entrée dans le service, on note un état de nutrition médiocre avec œdème modéré des chevilles. TAH : 14,5/9,5. ECG : axe gauche. F.O. : normal. Le foie est légèrement augmenté de volume (éthylisme probable). Les loges rénales sont souples, vides et indolores. Nycturie. On est surtout frappé par les gros troubles mnésiques que présente le malade. Le psychisme est ralenti et l'examen neurologique révèle une paraparésie avec diminution à tous les modes de la sensibilité à partir de l'ombilic, abolition des cutanés-abdominaux et parfois extension du gros orteil à gauche. On pose le diagnostic de myélite toxique probable, de type transverse. Le liquide céphalo-rachidien est normal et l'encéphalographie gazeuse montre une atrophie sous-corticale très importante et symétrique. V.S. : 2/8. Gl. rouges : 3.210.000 Hb. 66 %. Index : 1,02. Gl. blancs : 5.300, répartition normale. Prot. tot. : 7,8 g %. NPN : valeurs comprises entre 67 et 30 mg %. Créatinine : 3,4 mg %. Na : 143, K : 4,7, Cl : 109, CO_2 : 19, Ca : 3,99, P : 2,7 mEq/l. Phosphatase alcaline 3,38 U.B. Urines : albumine 0, sédiment r.d.p., culture stérile, densité max. : 1.013. PSP : 20/65. Clearance à la créatinine endogène 22 cc/min. Test au NH_4Cl : 59 $\mu\text{EqH}^+/\text{min}$.

Résumé : Dans ce cas, malgré une très importante consommation de phénacétine, les fonctions rénales ha-

bituelles sont relativement peu perturbées, mais l'on note l'existence d'un syndrome neurologique de type myélite toxique.

CAS N° 11. — Mme M... Louise, 44 ans, représentante (Obs. Clin. Thér. 51.770).

Malade ayant présenté depuis 1948 de fréquentes infections des voies urinaires sous forme de pyélocystites, tantôt droites, tantôt gauches, ainsi que des douleurs de type lithiasique. Les phénomènes infectieux sont antérieurs à l'abus de phénacétine qui paraît dater de 1959 (époque de son divorce) et qui est motivé par de fréquentes céphalées. Cet abus reste modeste aux environs de 2 à 3 comprimés de Saridon par jour. Lors du premier séjour dans le service, en 1958, l'état de nutrition est satisfaisant, les muqueuses sont pâles et la peau basanée. On note la présence d'un léger œdème palpébral. L'auscultation cardiaque est physiologique. TAH : 15/9,5. L'ECG ne révèle qu'une tachycardie sinusale. Le F.O. est sans particularité. Les urines sont infectées ce dont témoigne la loge rénale gauche très douloureuse ; il s'agit de colibacilles résistant à tout excepté la furadantine. A l'urographie, on note un important retard d'élimination à gauche. Les fonctions rénales sont moyennement perturbées et cet état est fort bien supporté par la malade qui quitte le service quelques semaines plus tard sous cures de désinfectants urinaires alternés. Lors d'un contrôle, en avril 1959, les urines sont toujours infectées, mais la rétention azotée reste discrète et la malade n'est pas hypertendue (TAH : 13/9). En novembre 1959 la malade est envoyée d'urgence dans le service. Elle est hypertendue (TAH : 25/11), très orthopnéique et présente une tachycardie à 130. Les urines sont toujours infectées (pyocyanique). On note une anémie à 40 % d'Hb, une urémie à 1,42 g/l et une acidose métabolique à 17 mEq/l de CO₂, non compensée par les échanges respiratoires (pH : 7,15) en raison de foyers broncho-pneumoniques intéressant les 2 bases. Le F.O. montre les spasmes artériels alors qu'en avril il était encore normal. L'acidose est momentanément améliorée par des gouttes à-goutte de bicarbonate et l'aspiration bronchique, néanmoins le délire s'installe et, un peu avant la mort, on assiste à la constitution d'une hémiplegie droite sur base d'hémorragie cérébrale probable et d'une mélaena. Diagnostic anatomique (A 780/59) : petits reins cicatriciels de pyélonéphrite chronique sur lesquels se greffe une angiopathie maligne terminale. Hypertrophie cardiaque gauche. Densification pulmonaire diffuse d'origine urémique. Foie pigmenté, relativement riche en fer. Ulcère aigu situé à la partie inférieure de la petite courbure. Important mélaena secondaire. Entérite urémique du segment proximal. Hémorragie sous-dure-mérienne en nappe au niveau de l'hémisphère droit. Hémorragie cérébrale gauche probable.

Examens de laboratoire (octobre 1958) : V.S. 16/31. Hb. : 59 %. Gl. rouges : 3.040.000. Index : 0,98. Gl. blancs : 30.300 avec 68,5 % de n.n.s. Prot. tot. : 6,5 gr %. NPN valeurs comprises entre 30 et 64 mg %. Azote urémique 37 mg %. Créatinine : 1,54 à 3,85 mg %. Na :

142, K : 4,4, Cl : 107 à 112, CO₂ : 14,5 à 18 mEq/l. PSP 15/30. Urines infectées par le coli. Au sédiment nombreux leuco et gl. rouges.

(Avril 1959) : V.S. : 13/37. Hb. : 80 %. Gl. rouges : 4.060.000. Index : 0,98. Gl. blancs : 10.400 avec 15,5 n.n.s. Prot. tot. : 5,7 gr %. Azote urémique : 23 mg %. Créatinine : 1,69 mg %. Na 140, K : 4,5, Cl : 104, CO₂ : 19,5, Ca : 4,07, P : 2,17 mEq/l. Phos. alcaline : 4,65 U.B. Urines toujours infectées avec 2,8 % d'albumine. PSP : 10/30. Test au NH₄Cl : 40 μEqH⁺/min.

(novembre 1959) : V.S. 100/138. Hb. 40 %. Gl. rouges : 2.060.000. Index : 0,97. Gl. blancs : 14.400 avec 48,5 % de n.n.s. Prot. tot. : 6,2 gr %. Azote urémique : 68 à 300 mg %. Créatinine : 10 à 14,6 mg %. Na : 126, K : 4,5, Cl : 96, CO₂ : 17 mEq/l.

Résumé : Dans ce cas, la consommation de phénacétine est relativement modeste. L'infection urinaire, rebelle à toute thérapeutique, conditionne une néphropathie progressive et fatale qui se complique d'une angiopathie terminale.

CAS N° 12. — Mme G... Raymonde, 29 ans, horlogère (Obs. Clin. Thér. 51.974).

Sinusite à l'âge de 12 ans. Souffre de fréquentes céphalées depuis cette époque, céphalées qu'elle tente de soulager par le Saridon. Les doses doivent être rapidement augmentées et depuis 1950 cette malade consomme 10 à 20 comprimés de Saridon par jour, sauf pendant les périodes de vacances durant lesquelles les céphalées disparaissent. Elle aurait également commis quelques abus d'amphétamine. Sa labilité caractéristique l'oblige à changer fréquemment d'employeur. Lors du premier séjour dans le service, en 1955, on trouve des urines infectées par le colibacille, l'épreuve à la PSP est déjà perturbée (10 % après 15 minutes, 38 % après 2 heures), la clearance à la créatinine endogène est de 85 cc/min. NPN : 28 mg %. TAH : 15/9. F.O. sans particularité. Anémie à 3.520.000 gl. rouges. Hb : 68 %. Index : 0,97. On pratique un attouchement des ganglions sphéno-palatins au liquide de Bonain qui amène une sédation des céphalées. Second séjour en 1958. Peu après sa première sortie, la malade a repris de fortes doses de Saridon. Pigmentation cutanée gris-brun caractéristique. Anémie modérée à 3.450.000 gl. rouges. Index : 0,98. Absence de ponctuation basophile. Réticulocytes : 12 %. Résistance globulaire normale. La demi-vie des gl. rouges est de 28 jours. TAH : 12/7. F.O. sans particularité. Les urines sont toujours infectées par le colibacille. La concentration urinaire ne dépasse pas 1.013. PSP : 15/40. Clearance à la créatinine : 63 cc/min. NPN : 39 mg %. Créatinine : 1,16 mg %. Prot. tot. 6,55 gr %. Na : 143, K : 4,1, Cl : 103, CO₂ : 17, Ca : 4,43, P : 2,4 mEq/l. Phosphatase alcaline : 2,8 U.B. Test au NH₄Cl : 35 μEqH⁺/min. Troisième séjour en octobre 1958 pour biopsie rénale. La malade signale que les céphalées ont disparu depuis qu'elle ne prend plus de Saridon. L'étude histologique des reins (6.974/58) donne une image de pyélonéphrite chronique avec sclérose périglomérulaire. Lors d'un nouveau contrôle, en

juillet 1959, la malade qui n'a toujours pas repris de Saridon, présente un état stationnaire et les examens de laboratoire sont les suivants : Gl. rouges : 3.380.000. Hb. : 68 %. Index : 1,01. Gl. blancs : 5.800. Les urines sont stériles pour la première fois, densité max. : 1.008. PSP : 15/40. Prot. tot. : 6,3 gr %. Azote uréique : 21 mg %. Créatinine : 1,86 mg %. Na : 143,5, K : 4,15, Cl : 112, CO₂ : 20,5, Ca : 4,35, P : 2,34 mEq/l. Phosphatase alcaline : 1,74 U.B. Test au NH₄Cl : 73 μ EqH⁺/min.

Résumé : Chez cette malade, qui a consommé de très fortes doses de phénacétine et dont les fonctions rénales sont perturbées, nous assistons à une nette amélioration des céphalées après sevrage. Nous manquons encore de recul pour pouvoir apprécier l'évolution de la fonction rénale.

CAS N° 13. — Mme B... Juliette, 66 ans, ménagère (Obs. Clin. Thé. 14.978).

Cette malade a derrière elle un long passé d'infections bronchiques à répétition. On relève encore dans l'anamnèse 2 blennorragies. Elle aurait consommé de fortes quantités d'analgésiques à base de phénacétine depuis plusieurs dizaines d'années ; la dose ne peut malheureusement pas être établie avec certitude compte tenu des gros troubles mnésiques que présente Mme B... qui est par ailleurs dépressive. Cet abus d'analgésiques est motivé principalement par des douleurs de la colonne vertébrale sur base d'arthrose et elles obligent la malade à porter un corset orthopédique. Lors du premier séjour, en janvier 1959, Mme B... est asthénique, elle présente un mauvais état de nutrition. Les muqueuses sont pâles et les téguments ont une teinte jaunâtre. Les bruits cardiaques sont bien frappés, on trouve un léger souffle systolique maximum au foyer aortique. TAH : 14/7. Les expectorations muco-purulentes, particulièrement abondantes le matin, parlent en faveur de bronchectasies, ce diagnostic est confirmé par la radiographie. Les loges rénales sont souples et indolores. La colonne vertébrale présente une scoliose dextro-convexe D₁₂-L₁ avec ankylose maximum au même niveau. La malade se plaint également de douleurs osseuses fugaces qui intéressent surtout les membres inférieurs. Les radiographies osseuses révèlent une atrophie très diffuse et la biopsie montre une ostéoporose extrême sans quotient malacique. Les urines sont non seulement infectées, mais très hémorragiques ce qui s'explique par la présence d'un papillome situé au niveau du méat gauche. La rétention azotée est compensée (créatinine : 2,1 mg % à l'entrée). L'anémie est importante et nettement hypochrome à l'entrée (index : 1,17), la réticulocytose oscille entre 100 et 150 ‰. Les examens de moelle et le test à la vitamine B₁₂ marquée infirment le diagnostic de Biermer. Quatre mois plus tard la malade revient dans le service, inconsciente et porteuse d'une nouvelle broncho-pneumonie du champ pulmonaire inférieur droit. L'acidose métabolique est très importante (CO₂ : 8,2 mEq/l), elle est de type hyperchlémique (Cl : 120 mEq/l). La rétention azotée est également importante (créatinine : 4,6 mg %). Traitée par

des infusions de bicarbonate de sodium, des désinfectants et des cardiotoniques, la malade présente une amélioration inespérée et elle quitte finalement l'hôpital pour se rendre en convalescence. V.S. : 17/39. Hb. : 40 %. Gl. rouges : 1.880.000. Index : 1,08, puis 1,17. Réticulocytes : 100 à 150 ‰. Moelle sanguine très riche, aucun trouble de la maturation des 2 séries. Gl. blancs : 20.300, déviation à gauche. Prot. tot. : 6,0 gr %. Azote uréique : 88 mg %. Na : 142, K : 4,05, Cl : 120, CO₂ : 21 mEq/l. Traces d'albumine dans les urines, quelques leuco et quelques gl. rouges au sédiment, présence de coli à la culture. Après traitement le tableau électrolytique est le suivant : Na : 140, K : 4,6, Cl : 107,5, CO₂ : 21 mEq/l. PSP : traces après 15' et 5 % après 2 heures.

Résumé : Patientte ayant présenté une importante consommation de phénacétine motivée par des douleurs osseuses. Installation d'une néphropathie sévère de type néphrite interstitielle avec infection des urines et hématurie chronique expliquée par la présence d'un petit papillome vésical.

CAS N° 14. — Mme C... Julie, 68 ans, concierge (Obs. Poli. Méd. 369).

Malade suivie par la Policlinique Médicale depuis 1947 pour hyposystolie, hypertension à 20/10, anémie normochrome et fréquentes céphalées ayant entraîné une consommation d'environ 5 comprimés de Saridon par jour depuis une dizaine d'années. En 1952 premiers signes de cystite. L'anémie s'accroît et devient hyperchrome en 1953 avec 3.000.000 de gl. rouges. En 1954, séjour à la Clinique Médicale pour cystopyélite à colibacilles que l'on ne parvient pas à désinfecter. En plus de la pyurie, on trouve quelques cylindres granuleux et des traces d'albumine. L'épreuve à la PSP est abaissée à 20 % après 2 heures. On note l'isosthénurie ainsi qu'un retard d'élimination de la substance de contraste à l'urographie qui révèle un double bassin à droite et une absence du système caliciel à gauche. L'urée sanguine n'est pas augmentée. En 1955, la PSP ne s'élimine plus que par traces, l'infection urinaire persiste et le taux de NPN est de 60 mg %. Le transit révèle une petite hernie diaphragmatique. En 1957 les urines sont toujours infectées, on trouve des traces d'albumine, de nombreux gl. rouges et quelques leucocytes. V.S. : 13/29. NPN : 0,59 mg %. Urée : 66 mg %. Na : 136, K : 3,5, Cl : 113, CO₂ : 9,5 mEq/l. Test au NH₄Cl : 53 μ EqH⁺/min. En septembre 1957, la malade présente un brusque épisode hypertensif avec rétention d'urée et elle décède quelques jours plus tard. On ne peut pratiquer qu'une biopsie rénale (6858/57) qui révèle une pyélonéphrite chronique avec grosses cicatrices, l'atteinte glomérulaire est minime, il n'y a pas de nécrose des papilles. Le parenchyme est traversé par des stries rayonnantes hyperémies.

Résumé : La consommation importante de phénacétine s'accompagne d'anémie explicable, en partie également, par une petite hernie diaphragmatique et d'une néphropathie progressive de type interstitiel. L'autopsie révèle

une atteinte glomérulaire minime et une image de pyélonéphrite.

CAS N° 15. — Mme A... Esther, 58 ans, horlogère (Obs. Clin. Thér. 48.510).

Malade ayant absorbé plus de 10 kg de phénacétine pendant une vingtaine d'années. Vers l'âge de 50 ans commence à souffrir d'adynamie musculaire et de douleurs osseuses généralisées. A 58 ans on constate une anémie normochrome qui est interprétée comme un phénomène d'hypersplénisme, cette patiente présentant une splénomégalie d'origine indéterminée. Mme A... est vue pour la première fois dans le service en 1957, elle est maigre, pâle, adynamique, subfébrile le soir. Les status cardio-vasculaire, respiratoire, digestif et neurologique sont sans particularité. TAH 14/9. F.O. : normal. La ponction de la rate ramène un pus brunâtre et stérile. Les douleurs osseuses sont particulièrement vives au niveau du thorax qui présente une déformation en cloche et la radiographie révèle des lignes de Looser de la branche ischio-pubienne. L'augmentation de la phosphatase alcaline à 15 U.B. et la calcémie légèrement abaissée à 3,6 mEq/l avec phosphorémie normale confirment le diagnostic d'ostéomalacie. Les loges rénales sont indolores, mais les urines sont infectées ; elles contiennent 0,5 gr/l d'albumine et quelques cylindres granuleux. La cystoscopie révèle une cystite chronique et une malformation du trigone qui est allongé avec 2 méats urétéraux à droite. Les fonctions tubulaires sont gravement atteintes. Isosthénurie basse entre 1011 et 1012. PSP traces après 15 minutes et 15 % après 2 heures. Clearance à la créatinine également perturbée (19,5 cc/min.). Légère azotémie. L'anémie est importante, normochrome à 2,5 millions de gl. rouges et 50 % d'Hb. Toutes les tentatives de désinfection urinaire restent sans résultat. Par la suite les douleurs osseuses s'accroissent et, en avril 1959, on note une fracture pathologique du col du fémur droit qui motive un nouveau séjour hospitalier. La malade frappe par son asthénie extrême et la pigmentation gris-brun des téguments. La TAH est toujours normale (13/10), mais le F.O. montre les premiers signes discrets d'une rétinopathie hypertensive. Les épreuves rénales sont un peu plus perturbées que lors du séjour précédent, l'azotémie se maintient entre 58 et 91 mg % d'urée, mais l'on constate une acidose hyperchlorémique (CO_2 : 15,5 Cl : 110 mEq/l). La phosphatase alcaline est toujours élevée (18 U.B.) alors que la calcémie varie entre 2,9 et 3,6 mEq/l. La biopsie de la crête iliaque (5.485/58) révèle une grosse ostéopathie mixte caractérisée par d'énormes bords ostéoides d'une part, un remaniement fibro-ostéoplasique d'autre part.

Résumé : Chez cette patiente la forte consommation de phénacétine (plus de 10 kg) est combinée avec une infection chronique des voies urinaires. La néphropathie s'accompagne d'une ostéomalacie rénale prouvée par la biopsie.

CAS N° 16. — M. K... Jean, 34 ans, électricien (Obs. Clin. Thér., 49.237).

Pleurésie en 1945, sinon bonne santé habituelle. Entre dans le service en janvier 1956 pour anémie ; depuis 3 mois ressent une fatigue pendant le travail, a vomé à plusieurs reprises et a remarqué que ses jambes enflaient. Souffre depuis près de 10 ans de céphalées frontales et occipitales, pour les combattre il prend du Saridon. Commence par des doses de 2 à 4 comprimés par jour qu'il doit rapidement augmenter pour arriver, après quelques mois, à 20 comprimés par jour (en achète lui-même un flacon de 100 comprimés par semaine). Avait commencé par d'autres sédatifs qui le calmaient moins bien. Il aurait ainsi consommé plus de 60.000 comprimés en 10 ans. La disparition momentanée des céphalées permet d'interrompre la prise de phénacétine en été 1956 au moment où la décompensation rénale devient évidente. L'état de nutrition est satisfaisant, les téguments secs, la peau a un aspect jaune-brunâtre, légère bouffissure de la face. Polyadénopathies, toutes indolores. Cœur gauche augmenté de volume à la scopie. On note un léger souffle systolique à la pointe. La TAH est de 14/8. ECG : altérations de la phase terminale. F.O. : papille sans particularité, artères légèrement sclérosées. Les loges rénales sont souples et indolores. Dans les urines on trouve des traces d'albumine, de nombreux leuco et quelques gl. rouges. Entérocoques à la culture. PSP : pas d'élimination après 2 heures. Clearance à la créatinine : 7,8 cc/min. Densité urinaire maximum : 1006. Dosages chimiques du sérum : Na : 143, K : 5,8-6,7, Cl : 107, CO_2 : 13, Ca : 4,1, P : 4,4-5,5 mEq/l. Electrophorèse sans particularité. Le malade quitte le service en octobre 1956 avec une prescription de régime sans sel large, de bicarbonate de sodium et de désinfectants urinaires. Second séjour en juin 1957. Par le régime, des transfusions, des antibiotiques, l'état du malade s'améliore un peu. L'hyperkaliémie est moins haute, par contre l'hypocalcémie s'accroît. Au début de 1958 la situation est dramatique, le patient présente une péricardite urémique, l'acidose est extrême, l'hyperkaliémie s'est encore aggravée (5,8 mEq/l). Il est particulièrement intéressant de noter l'hyponatrémie (134 mEq/l) et l'hypochlorémie (95 mEq/l) qui peuvent être secondaires à la fois aux pertes tubulaires et au régime sans sel trop strict et qui peuvent accentuer la rétention azotée. Le malade a été adressé à ce moment au Professeur François Reubi à la Clinique Médicale Universitaire de Berne où une hémodialyse et des infusions de chlorure de sodium ont temporairement corrigé le déséquilibre électrolytique et abaissé l'azotémie. Le patient est décédé 3 mois plus tard. L'autopsie a montré 2 reins contractés avec des lésions de pyélonéphrite et des nécroses de la papille.

Résumé : Chez ce jeune malade, ayant consommé de très fortes doses de Saridon, constitution d'une néphropathie fatale avec, à l'autopsie, des lésions de pyélonéphrite et des nécroses de la papille.

CAS N° 17. — M. V... Alfred, 56 ans, peintre-décorateur (Obs. Clin. Thér., 42.260).

Malade présentant depuis l'âge de 16 ans des poussées de névrodermite et des crises d'asthme. Dès 1943 un pru-

rit intense entraîne le patient à consommer jusqu'à 30 comprimés de Saridon par jour. En 1953 il est amaigri, déprimé, insomniaque, il présente une anémie à 2.330.000 gl. rouges, une légère bouffissure de la face avec urée à 153 mg %, une réserve alcaline à 20 mEq/l et des électrolytes normaux. Les urines ne sont pas infectées, leur densité ne dépasse pas 1016 et l'élimination de la PSP est de 10 % en 2 heures. La TAH est alors de 12/7,5. Le F.O. est sans particularité. En 1954 la TAH est toujours

normale. Le F.O. montre une sclérose vasculaire. Dans les urines on trouve des traces d'albumine, la culture est toujours stérile. L'anémie est inchangée. Trois semaines avant l'évolution fatale, le patient signale des douleurs dans les loges rénales et dans tout le bassin. L'azote total non protidique, peu avant la mort, s'élève à 183 mg %. Na : 150, K : 5,6, Cl : 109, CO₂ : 13 mEq/l. Le malade décède brusquement. A l'autopsie (A 358/54), on trouve de petits reins contractés par une néphrite interstitielle

TABLEAU II.

Cas Sexe	Age	Causes de l'intoxication	Nombre de com- primés par jour	Durée de l'intoxicat. (années)	Nombre total de comprimés	Quantité totale de phéna- cétine (Kg)	Infection urinaire	Anémie	Insuffisance rénale	Particularités
1. H.	V. U. 43	Céphalées	1-4	15	↗ 7.000	1,7	0	0	0	
2. F.	R. J. 28	Céphalées	6-8	↗ 3	↗ 7.000	1,7	0	0	0	
3. F.	B. F. 50	Migraines	1-3 → 20	16	↗ 17.000	4,25	0	0	0	
4. F.	F. A. 53	Céphalées, glaucome, psychopathie.	5-7	10	↗ 20.000	↗ 5,0	0	+	0	Gastrectomie partielle
5. F.	R. G. 44	Céphalées, co- mittialité, dou- leurs articu- laires.	↗ 4	7	↗ 10.000	↗ 2,5	0	0	(+)	
6. F.	D. E. 47	Céphalées, strabisme, cervicarthrose.	↗ 6	↗ 15	↗ 30.000	↗ 7,5	(+)	+	(+)	
7. F.	H. E. 63	Migraines	2-4	22	↗ 20.000	↗ 5,0	0	+	(+)	
8. F.	G. A. 38	Céphalées	2-4	22	↗ 22.000	↗ 5,5	0	0	(+)	
9. F.	S. R. 29	Céphalées, douleurs osseuses.	2-4	13	↗ 13.000	↗ 3,2	+	0	(+)	
10. H.	G. R. 52	Céphalées	10-20	7	↗ 36.000	↗ 8,0	0	+	+	
11. F.	M. L. 44	Céphalées	↗ 2	10	↗ 7.000	↗ 1,7	+	+	+	Décédée
12. F.	G. R. 29	Céphalées	↗ 10-20	↗ 15	↗ 50.000	↗ 12,5	+	+	+	
13. F.	B. J. 66	Douleurs colonne vertébrale.	?	Plusieurs dizaines d'années	?	?	+	++	++	
14. F.	C. R. 68	Céphalées	↗ 5	↗ 10	↗ 18.000	↗ 4,5	+	+	++	Décédée
15. F.	A. E. 58	Céphalées, courbatures, dopping.	↗ 6	↗ 15	↗ 35.000	↗ 8,7	+	++	++	Splénomég, calcif, malif, urétérales
16. H.	K. J. 34	Céphalées dopping	↗ 20	10	↗ 60.000	↗ 15	+	++	++	Décédé
17. H.	V. A. 56	Prurit	→ 30	?	?	?	?	++	++	Décédé
18. H.	D. A. 52	Céphalées	→ 40	↗ 2	↗ 25.000	↗ 6,25	?	++	++	Décédé

TABLEAU III

Cas	Urines			Fonctions rénales					Dosa			
	Albumine	Sédiment	Culture	Densité max.	PSP 15' et 2 h. en %	Test NH ₄ Cl µH ⁺ /min.	Urographie	Clearance créat. endog.	Prot. tot. en g/%	NPN en mg. %	Azote uréique en mg %	Acide urique en mg %
1. V. U. ...	0	N	Stérile.	1022	25/65	111	N	132	7,5	28		6,1
2. R. J.	0	N	Stérile.	1033	40/75	99			7,2	26		
3. B. F.	0	N	Stérile.	1024	15/85	95	N	105	6,3	23		
4. F. A. ...	Tr.	Leuco. + Gl. r. +	Stérile.	1032	35/75				6,48	34		3,0
5. R. G. ...	0	Leuco. (+)	Stérile.	1019	30/55	64		133	6,6	29		
6. D. E.	Tr.	Leuco. (+) Gl. r. (+) Cyl. hyal. (+)	Coli (+).	1017	15/65	62	N	63	5,9	29		
7. H. E.	0	Leuco. +++ Gl. r. (+)	Stérile.	1016	35/75	60,5		99,5	5,4		17	
8. G. A.	0	N	Stérile.	1024	30/80	65		73	7,2	27		
9. S. R.	0	Leuco. ++ Gl. r. (+)	Coli.	1024	30/60	59			5,5		16	
10. G. R. ...	0	N	Stérile.	1013	20/65	59	Pas d'élimin. décelable.	22	7,8	67-30		
11. H. L. ... 1958 avril 1959 nov. 1959	0,5 ‰ 2,8 ‰ 3,0 ‰	Leuco. +++ Gl. r. (+) Leuco. +++ Gl. r. (+) Leuco. +++ Gl. r. ++	Coli pyocyanique. Pyocyanique. Pyocyanique. Coli.	1015	15/30 10/30	40	Dilat. calice gauche.	30	6,5 5,7 6,2	30-64	23 68-300	5,05
12. G. R. ... 1955 1958 1959	0 0 0	Leuco. ++ Leuco. ++ Gl. r. + Leuco. +	Paracoli + entero +. Coli ++.	1013	10/38 15/40	35	Très mauvais.	85 63	6,5	28 25-48	2,7-5,9	
13. B. J.	Tr.	Leuco. (+) Gl. r. (+)	Coli.	1008	tr/5	24		47	6,3		21	
14. C. R.	Tr.	Leuco. (+) Gl. r. ++	Coli.	1010	tr.	53	Retard élimin. malformations.	12,5 20	6,0 6,8		88 50 66	
15. A. E. 1957 1959	Tr. 1 ‰	Leuco. ++ Cyl. gran. (+) Leuco. ++ Gl. r. +	Coli ++.	1011	tr/15			19,5		46		6,7
16. K. J. 1956 1957 1958	Tr. Tr.	Leuco. ++ Gl. r. (+) Cyl. gran. (+) Leuco. + Gl. r. (+) Cyl. gran. (+)	Coli ++ entero ++. Staph. doré.	1006 1005	0 0			7,8 6,8		185 89		7,4 6,9
		Avant hémodialyse Après hémodialyse								157 105		
17. V. A. ... 1942 1946 1949 1953 1954 a) 1954 b)	0 0 0 Tr. Tr.	N N N N Leuco. ++ Gl. r. (+) Cyl. gran. (+) Leuco. ++ Gl. r. ++	Stérile. Stérile.	1016 1006						30 26 23 60 153	153	6,0
18. D. A. ...	Tr.	Leuco. ++ Gl. r. (+)		1008	0					210	325	

TABLEAU III

chimiques du sérum								Hb %	TAH	F.O.	Biopsie rénale ou autopsie
Créatinine en mg/%	Na en mEq/l	K en mEq/l	Cl en mEq/l	CO ₂ en mEq/l	Ca en mEq/l	P en mEq/l	Phosphatase alcaline en U.E.				
0,87	144	3,7	110	22,5	4,6	2,9	2,54	91	12/8	N.	
								72	12,5/8,5	N.	
0,64	137	4,2	105	24				83	14/8	N.	
0,6	135	4,2	112	23,6				64	12/8,5	Glaucome	
0,57	139	4,0	106	23,5				85	10/6	N.	
1,2	139	4,9	106-110	23				62	13/8	N.	
1,0	150	3,1	110	24,3				68	21/11	N.	
1,14								87	13/9		
	139	4,3	111	23,3				83	10/6		
3,4	143	4,7	109	19	3,99	2,7	3,38	66	16/8	N.	
1,59-3,84	142	4,4	107-112	14,5-18		4,4	4,3	59	12/8	N.	Médullaire s.p.
1,69	140	4,5	104	19,5	4,07	2,17	4,65	80	13/9	N.	
10-14,6	126	4,5	96	17	3,5	7-12		40	25/11	Rétinite angios.	Pyélonéphrite chronique. An- giopathie term.
0,8								68	15/9	N.	
1,16-1,45	143	4,1	103	17	4,43	2,4	2,8	68	12/7	N.	
1,86	143,5	4,15	112	20,5	4,35	2,34	1,74	68	12/8	N.	
4,6	142 140	4,05 4,6	120 107,5	8,2 21				40	14/7	N.	
	136 142	3,5 3,9	113 104	9,5 15,5				45	20/10	N.	Pyélonéphrite chronique.
1,9	143	4,9	103	19,5	4,0	2,1	15	50	14/9	N.	
3,1	142	5,4	110	15,5	3,6	4,0	18	44	13/10	N. (a.s.)	Nécrose papillaire.
12,1	143	5,8-6,7	107	13	4,1	4,4-5,5		34	14/8	N. (a.s.)	Néphrite interstitielle atro- phique.
10,3	141	5,4	108	15	3,5	4,0		42	13/9	N. (a.s.)	Nécrose des papilles.
	134 N.	5,8 N.	95 N.	5,9 15				93	13/8		Néphrite interstitielle chroni- que atrophique.
				20				91	13/8		
				20	5,2	2,3		75	14/9	N.	
	147	5,2	107	20				60	13,5/8	N. (a.s.)	Nécrose unilatérale.
								51	13,5/8	N. (a.s.)	
	150	5,6	109	13	4,3			32	13,5/7	N. (a.s.)	
	147	4,6	106	17	4,4	3,7		54	24/10	N. (a.s.)	Néphrite interstitielle chroni- que atrophique.

chronique non purulente et une nécrose unilatérale des papilles. Ces dernières sont ischémiques et imprégnées d'un pigment dont l'origine est probablement hémoglobinique. On ne trouve ni cystite, ni dilatation pyélique ou urétérale.

Résumé : Chez ce malade, qui a consommé de très fortes doses de Saridon pour un prurit sur base de névrodermite et dont les urines n'ont jamais été trouvées infectées, on assiste à la constitution d'une néphrite interstitielle et l'autopsie révèle une nécrose des papilles sans lésion pyélique surajoutée.

CAS N° 18. — M. D... Armand, 52 ans, employé de bureau (Obs. Clin. Thér., 41.693).

On relève dans les antécédents de ce patient de fréquentes angines et une scarlatine sans complication. Depuis 1951 des céphalées tenaces ainsi que des crampes musculaires nocturnes entraînent une consommation importante et journalière de Saridon (jusqu'à 40 comprimés par jour). En 1952, à l'âge de 50 ans, on découvre une hypertension artérielle à 240 et une anémie à 2.220.000 gl. rouges et 40 % d'Hb., index : 0,90. Le malade se plaint d'insomnies, de prurit et de fatigue. Le teint est terreux, les téguments sont pigmentés. La loge rénale gauche est sensible à la palpation. Le F.O. est de type hypertension bénigne. L'urée s'élève à 325 mg %. Les électrolytes sont normaux, la réserve alcaline de 20 mEq/l. Dans les urines, on trouve des traces d'albumine, de rares leucocytes, quelques hématies, jamais de cylindre. L'observation ne mentionne pas de résultat de culture d'urine. La densité urinaire ne dépasse pas 1008. L'élimination de la PSP est très faible : 3 % en 2 heures. Deux mois plus tard le malade présente une douleur interscapulaire subite et intolérable. Il entre brusquement dans le coma pour décéder quelques heures plus tard. NPN : 210 mg %. Na : 147, K : 4,6, Cl : 106, CO₂ 17 mEq/l. A l'autopsie (A 5/54) on trouve une cicatrice d'ancien infarctus cardiaque sans infarctus récent. Les reins sont petits, d'un poids total de 215 g. Ils sont contractés et leur surface est granulaire. Les papilles rénales présentent une nécrose aiguë, probablement récente. Il y a une néphrite interstitielle chronique, atrophifiante et non purulente. On ne note ni cystite, ni pyélite.

Résumé : Chez un ancien hypertendu, souffrant de céphalées et ayant consommé de fortes quantités de Saridon pendant quelques années, l'autopsie révèle la présence d'une néphrite interstitielle avec nécrose des papilles sans signe de cystite, ni de pyélite.

DISCUSSION

La pharmacomanie à la phénacétine est un fait qui ne prête pas à discussion, les manifestations psychiques qui en résultent paraissent également assez bien établies, par contre il est beaucoup plus difficile de se faire une

opinion sur les relations qui existent entre l'abus de phénacétine et la constitution de lésions rénales. Ce problème a déjà été très discuté pour des raisons aussi bien médicales et scientifiques que commerciales. Il est rendu d'autant plus difficile que seule, en général, une consommation de longue durée aboutit à la constitution de lésions rénales qui sont longtemps bien tolérées. On a nié le rôle de la phénacétine en disant que les néphrites interstitielles qu'elle provoque ne se distinguent en rien des néphrites interstitielles chroniques infectieuses hémotogènes et que la très grande majorité des cas présentait une infection urinaire. Reubi (70, 71) est même allé plus loin en suggérant que les céphalées dont se plaignent ces sujets, et qui avaient entraîné l'abus d'analgésiques, étaient déjà un signe de néphrite interstitielle.

A cela on répondra qu'il y a dans la littérature passablement de cas où l'abus fut motivé, non par des céphalées, mais par des douleurs d'autre type, telles que rhumatismes par exemple. Contre cette hypothèse on peut retenir que le sevrage de phénacétine s'accompagne souvent d'une nette diminution des céphalées. Enfin, plusieurs auteurs ont assisté à une amélioration de la symptomatologie rénale après arrêt de la drogue. Un fait reste évident : presque tous les malades gravement atteints sont porteurs d'infection urinaire, alors qu'il n'est pas rare de constater des fonctions rénales encore satisfaisantes chez des sujets ayant consommé de très fortes doses de phénacétine mais dont les urines ne sont pas infectées. L'expérimentation animale vient confirmer ce point de vue puisqu'il n'a pas été possible de produire des lésions de néphrite interstitielle chez l'animal par l'administration de phénacétine seule mais qu'il a fallu y associer un facteur infectieux. Sur ce plan les expériences de Miescher (54) sont particulièrement démonstratives. Tout se passe comme si l'intoxication par la phénacétine favorisait la fixation des germes au niveau du rein et le développement d'une néphrite interstitielle chronique infectieuse. Or on sait que les bactériémies fugaces sont loin d'être rares chez l'homme et, qu'habituellement sans lendemain, elles peuvent affecter un rein déjà lésé par le toxique.

Le mécanisme et la nature de l'atteinte rénale latente par la phénacétine ne sont pas connus et l'on ne sait pas de façon certaine si cette action néphrotoxique est due à la phénacétine elle-même, à certains produits de son métabolisme, tels que la paraphénétidine, ou à l'excrétion d'hémoglobines anormales secondaires à l'hémolyse qu'entraîne la phénacétine. Ces problèmes sont en core à l'étude.

Comme plusieurs auteurs l'ont déjà relevé, la majorité des malades abusant chroniquement de phénacétine sont des femmes (13 cas sur 18). Notre statistique est trop petite pour que nous puissions relever une influence quelconque de l'occupation sur la pharmacomanie. Trois de nos malades travaillaient dans l'industrie horlogère. Cette profession a été reconnue comme particulièrement prédisposante aux abus de phénacétine. Relevons encore que plusieurs de nos sujets de sexe féminin devaient exercer une profession lucrative en dehors de leurs activités ménagères. Cet élément de fatigue supplémentaire n'est probablement pas étranger à la consommation excessive de médicaments dont l'effet excitant est souvent important.

La majorité de nos cas justifiait l'abus de phénacétine par l'existence de céphalées chroniques dont il ne nous a souvent pas été possible de mettre en évidence la cause anatomique. Ces céphalées étaient le plus souvent bilatérales, particulièrement intenses dans la région sus-orbitaire, aggravées par le travail et les soucis, cédant parfois après quelques jours de repos. Certaines avaient un caractère migraineux, ce sont celles que nous avons pu le plus facilement traiter en remplaçant le Saridon par des dérivés de l'ergot de seigle. Il est important de signaler ici que la plupart du temps la simple tentative de remplacer la drogue utilisée par d'autres médicaments exempts de phénacétine s'est soldée par un échec.

A quelques reprises nous avons noté une diminution des céphalées après suppression de la phénacétine. Il s'agissait alors de patients au caractère particulièrement labile qui, placés dans des conditions de repos et de surveillance attentive, avaient peut-être fait preuve d'une rémission spontanée. Nous n'avons pas toujours eu le recul nécessaire pour juger de l'évolution des céphalées une fois le malade sorti de l'hôpital.

Il faut encore relever que l'abus de phénacétine a parfois été motivé non par des céphalées, mais par des douleurs osseuses (cas n° 13), ou par du prurit (cas n° 17).

Le produit le plus largement utilisé est le Saridon. Dans le cas 8, par exemple, qui a eu recours à plusieurs autres médicaments, on note une nette préférence pour celui-ci. Le Saridon paraît non seulement libérer le malade de ses céphalées, mais il procure un bien-être et une euphorie transitoires. L'augmentation progressive de la dose est fréquente au cours des années. Le cas n° 16 nous signalait qu'il avait fini par « manger du Saridon ». Il en a pris effectivement jusqu'à 40 comprimés par jour.

La durée de l'intoxication chronique est très variable dans notre matériel. Elle se situe aux environs de 11 ans, mais on peut dire, d'une façon générale, qu'une fois la consommation de phénacétine bien établie, il est exceptionnel qu'elle prenne fin spontanément. Quelques malades avouent un abus compris entre 20 et 40 comprimés de Saridon par jour, soit 5 à 10 g de phénacétine (cas n°s 16, 17, 18). Plusieurs autres se contentent de doses plus modestes, situées aux environs de 1 g et disent ne jamais avoir ressenti le besoin de les dépasser. La durée de l'intoxication et le nombre de comprimés absorbés ne paraissent pas jouer un rôle primordial dans la genèse des accidents rénaux, les facteurs individuels et infectieux étant également très importants.

D'une manière générale nos patients se sont présentés comme étant des sujets nerveux, fatigués et découragés. Chez quelques-uns d'entre eux on a pu relever une hérédité alcoolique ou psychopathique. Presque tous se plaignaient, en plus de leurs céphalées, de troubles du sommeil, d'anxiété et de découragement. Dans le cas n° 10 nous avons observé des troubles de l'idéation et de la mémoire. Il faut encore signaler que certains malades ont été envoyés dans le service pour tentative de suicide. Plusieurs avaient été étiquetés antérieurement « dystoniques neuro-végétatifs ». Parmi les plaintes nous avons souvent enregistré une constipation opiniâtre ayant entraîné secondairement un abus de laxatifs, ceci est particulièrement net dans le cas n° 7.

A l'examen physique l'élément prédominant est la pâleur associée souvent à une pigmentation gris-brun caractéristique. Dans de rares cas, nous avons retrouvé une splénomégalie, comme cela a été relevé dans la littérature. Certains de nos malades souffraient de troubles neurologiques : héli-syndrome sensitivo-moteur dans les cas 3 et 5 et para-parésie dans le cas n° 10. Les troubles neurologiques attribués à la phénacétine et signalés jusqu'à présent sont en général d'un autre type : il s'agit plutôt de céphalées et parfois de crises d'épilepsie qui surviennent principalement à la faveur d'un sevrage brusque. Il ne nous est pas possible, sur la base de cette courte statistique d'établir si les troubles neurologiques que nous avons mentionnés plus haut sont vraiment imputables à la phénacétine.

La néphropathie peut rester très longtemps bien tolérée, c'est ainsi que le cas n° 16 exerçait encore sa profession d'électricien malgré une atteinte rénale déjà avancée.

Lorsque les urines sont infectées, les manifestations cliniques sont celles d'une cystite avec parfois partici-

TABLEAU IV. — Intoxication chronique à la phénacétine avec néphrite interstitielle

Manifestations générales	Manifestations sanguines	Manifestations rénales		
		Urines	Sang	Epreuves fonctionnelles
Céphalées.	Anémie de l'insuffisance rénale.	Densité basse.	Rétention azotée longtemps discrète.	Hyposthénurie, mauvaise réponse au test de concentration et à l'épreuve à la pitressine.
Dystonie neuro-végétative.	Parfois anémie de type hémolytique, présence d'hémoglobines anormales et de corpuscules de Heinz dans les hématies.	pH légèrement acide ou alcalin.	Acidose hyperchlorémique.	Test d'acidification tubulaire au NH_4Cl précocement perturbé.
Troubles mnésiques.		Albuminurie modeste.	Pas de rétention de sulfates et de phosphates dans les stades de début.	Elimination de la PSP ralentie.
Parésies ?	Diminution de la durée de vie des hématies (épreuve au Cr^{51}).	Sédiment : Quelques hématies et quelques leucocytes. En cas d'infection : sédiment de pyélonéphrite.		Les épreuves glomérulaires ne sont perturbées que tardivement.
Aspect caractéristique des téguments (cyanose gris-bleue).				
Constipation chronique.				
Parfois splénomégalie.				
Lombalgies et dysurie en cas d'infection urinaire.				
TAH et F.O. normaux sauf dans le stade terminal.				
Dans les cas avancés douleurs osseuses secondaires à l'ostéopathie rénale.				

pation pyélique. En l'absence d'infection urinaire on a observé une polyurie avec nycturie modérée associées à de l'hyposthénurie. Les densités urinaires maxima sont fréquemment abaissées, inférieures à 1015. Le sédiment urinaire n'apporte, en général, que peu de renseignements : quelques globules rouges et de rares leucocytes. L'albuminurie, si elle est présente, l'est toujours de façon modeste. Nous relèverons encore l'absence d'hypertension dans les stades de début, cette dernière n'apparaît que plus tardivement, une fois que le rein est touché dans son ensemble. Dans les cas où la fonction rénale est perturbée, l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine est plus précocement diminuée que la clearance à la créatinine. Nous avons pratiqué chez 12 de nos malades une épreuve de surcharge par le chlorure d'ammonium dans le but de tester le pouvoir d'acidification tubulaire. D'une manière générale ce pouvoir est altéré parallèlement aux autres atteintes rénales tubulaires. Dans les cas n° 5, 7, 8 et 9 ce test s'est révélé précocement perturbé. Les patients les plus atteints se sont recrutés dans le groupe porteur d'infections urinaires. Tous les sujets autopsiés ou biopsiés ont révélé la présence de lésions rénales infectieuses. Il faut souligner la fréquence de la nécrose papillaire puisque cette atteinte fut retrouvée 3 fois sur 4 autopsies.

En ce qui concerne la répercussion de l'atteinte rénale sur l'os, le cas n° 15 nous paraît démonstratif. Cette patiente présentait une acidose avec hypocalcémie et augmentation de la phosphatase alcaline. La radiographie

osseuse révélait des lignes de Looser au niveau des branches ischio-pubiennes et la biopsie de la crête iliaque montrait une grave ostéopathie mixte, caractérisée par d'énormes bords ostéoïdes d'une part et un remaniement fibro-ostéoclasique d'autre part. Dans le cas n° 13, par contre, l'importance des douleurs osseuses aurait pu faire également suspecter une ostéopathie rénale alors que la biopsie de l'os ne révélait qu'une ostéoporose banale.

L'anémie a été retrouvée chez presque tous nos malades. D'importance très variable elle s'est révélée tantôt hypochrome, tantôt normo- ou légèrement hyperchrome. Le nombre des réticulocytes fut parfois élevé (100 à 150 % dans le cas n° 8). Le teint légèrement jaunâtre de ces patients, la profonde altération de l'état général associés à l'existence de troubles neurologiques ont pu suggérer, au début, le diagnostic de maladie de Biermer. Nous n'avons pas recherché les hémoglobines anormales et nous n'avons jamais trouvé de granulations basophiles dans les hématies. La demi-durée de vie des érythrocytes, déterminée à l'aide du chrome radio-actif, n'a été mesurée qu'une seule fois, elle fut trouvée très abaissée (cas n° 12).

La pigmentation caractéristique des téguments fut retrouvée à plusieurs reprises et même dans le cas n° 6 c'est elle qui a permis de découvrir un abus de phénacétine que la malade cherchait à dissimuler.

Nous avons résumé dans le tableau n° IV les principales manifestations cliniques, sanguines et urinaires observées à la suite d'un abus prolongé de phénacétine.

PROPHYLAXIE, TRAITEMENT ET PRONOSTIC

DE LA « MALADIE DE LA PHENACETINE »

Malgré les nombreux articles d'information traitant des dangers d'un abus chronique de phénacétine, le public est encore insuffisamment renseigné. Il est, d'autre part, souvent trompé par la trop large propagande en faveur d'analgésiques réputés inoffensifs. Si l'éducation des malades reste un élément important dans la lutte contre la pharmacomanie, il est certain qu'à elle seule cette mesure sera toujours insuffisante tant que les analgésiques n'auront pas été soumis à un contrôle plus strict.

Chez les sujets souffrant de céphalées chroniques on peut tenter de remplacer la phénacétine par de l'aspirine et de la caféine. Cette association est, en général, moins efficace que les analgésiques habituels et l'administration chronique d'aspirine ne paraît pas non plus dépourvue de toute toxicité rénale. Krayenbuhl (43) ainsi que Hofmann (35, 36) et Heyck (34) ont souvent obtenu de bons résultats par l'administration de dérivés de l'ergot de seigle, mais ce médicament est surtout actif dans les hémicrâniées. L'élément psychosomatique, parfois important, doit aussi être pris en considération.

Le problème de la désintoxication peut être délicat et nécessiter un séjour en clinique spécialisée. De toute manière il faudra éviter un arrêt trop brusque de la drogue.

Le traitement de l'infection urinaire domine la thérapeutique. Comme le signale Plattner (64) celui-ci devra être varié et prolongé. En cas d'atteinte rénale importante, les sulfamidés peuvent être contre-indiqués et les doses de streptomycine réduites.

Les troubles hématologiques peuvent s'amender assez rapidement après l'arrêt de la phénacétine lorsque la néphropathie est peu avancée. On a conseillé d'administrer, à titre thérapeutique, des vitamines C et B12.

Les cas de néphropathie grave ne peuvent être traités qu'en clinique, ils nécessitent une surveillance attentive des électrolytes. On pourra tenter de combattre l'hyperkaliémie par des infusions de glucose associées à des injections d'insuline. L'acidose pourra nécessiter l'admini-

nistration journalière d'importantes quantités de bicarbonate de sodium et nous voudrions insister sur les dangers que l'on fait courir à ces malades en les soumettant à un régime sans sel trop strict. Parfois tous ces moyens s'avèrent insuffisants, il restera alors la possibilité de recourir au rein artificiel qui, comme le signale Cottier (10) permet dans certains cas d'obtenir une survie appréciable.

L'arrêt de la phénacétine, dans les stades de début, peut s'accompagner d'une récupération notable de la fonction rénale, principalement lorsque la surinfection urinaire n'est pas venue compliquer le tableau. Dans les cas plus avancés, malgré l'arrêt de la drogue, l'affection rénale continue à évoluer.

CONCLUSIONS

Ce travail étudie les manifestations cliniques et la physiopathologie d'une toxicomanie nouvelle : l'intoxication chronique par la phénacétine qui est caractérisée par des troubles hématologiques (anémie de type hémolytique, présence d'hémoglobines anormales dans le sang), neuro-psychiatriques et surtout rénaux (néphrite interstitielle chronique hématurigène).

La symptomatologie de cette néphropathie peut rester très longtemps discrète (anémie, pigmentation gris-sale des téguments, asthénie). Une densité urinaire constamment basse, une légère perturbation de l'épreuve à la PSP pourront aiguiller le médecin sur la voie du diagnostic. C'est également dans cet ordre d'idée que le test d'acidification par le chlorure d'ammonium paraît plein d'enseignements.

La néphropathie à la phénacétine ne s'explique pas uniquement par ce seul facteur, car la susceptibilité individuelle est très variable et le rôle de l'infection n'est pas à négliger ; il faut relever son exceptionnelle gravité dans plusieurs observations que nous avons rapportées ici.

Une surveillance médicale attentive et un dépistage précoce sont nécessaires pour éviter l'évolution trop souvent mortelle de ce type de néphrite interstitielle chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BATEGAY R. — Individuelle und soziale Ursachen, Prognose und Prophylaxe der Sucht mit Analgetica. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, 88, 89.
2. BELL E. T., CLAWSON B. J. and HARTZELL T. B. — Experimental glomerulonephritis. *Amer. J. Path.*, 1925, 1, 247.
3. BERLINER R. W., KENNEDY T. J. and HILTON J. G. — Renal mechanisms for excretion of potassium. *Amer. J. Physiol.*, 1950, 162, 348.
4. BERLINER R. W., KENNEDY T. J. and ORLOFF J. — The relationship between potassium excretion and urine acidification. The Kidney, Ciba Foundation Symp., 1954, J. A. Churchill Ltd.
5. BERNAYS L. — Zum Problem der Schmerzmittelsucht. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1957, 87, 985.
6. BRANDENBURG R. O. and SMITH H. L. — Sulfhemoglobinemia : study of 62 clinical cases. *Amer. Heart J.*, 1951, 42, 582.
7. BRAUDE A. I., SHAPIRO A. P. and SIEMIENSKI J. — Hematogenous pyelonephritis in rats. Its pathogenesis when produced by simple new method. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 1489.
8. BRODIE B. B. and AXELROD J. — The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1949, 97, 58.
9. CERNY M. — Über Gefahren der Phenacetinmedikation im Säuglingsalter. *Praxis*, 1950, 39, 634.
10. COTTIER P., STRAUSAK A. and HILTBOLD P. — Diagnose und Therapie der chronischen Pyelonephritis. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, 88, 463.
11. DAVIES H. E. F. and WRONG O. — Acidity of urine and excretion of ammonium in renal disease. A preliminary report. *Lancet*, 1957, 28, 625.
12. DAVIES B. M. A. and YUDKIN J. — Studies in biochemical adaptation : the origin of urinary ammonia as indicated by the effect of chronic acidosis and alkalosis on some renal enzymes in the rat. *Biochem. J.*, 1952, 52, 407.
13. DORET J. P. et JUNOD J. P. — Néphrite interstitielle chronique et abus de la phénacétine. *Lyon Méd.*, 1958, 44, 677.
14. DORET J. P. et JUNOD J. P. — Néphrite interstitielle chronique et abus de phénacétine. *J. Urol.*, 1959, 65, 279.
15. FAHRNI R. — Intoxikationspsychosen durch Sedormid, Saridon und « Contra-Schmerz ». 1948, *Thèse*, Bâle.
16. FINCH C. A. — Medical progress : methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. *New. Engl. J. Med.*, 1948, 239, 470.
17. GAMBLE J. L., BLACKFAN K. D. and HAMILTON B. A. — A study of the diuretic action of acid producing salts. *J. Clin. Invest.*, 1925, 1, 359.
18. GREFFER G. et GUTMANN F. — L'épreuve d'acidification urinaire, complément à l'étude des fonctions rénales. *A paraître*.
19. GSELL O. — Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark. Int. Symp. Malmö, 1956, Verlag Friedrich Karl, Schattauer-Stuttgart.
20. GSELL O. — Primär chronisch interstitielle Nephritis in Beziehung zum Phenacetinabusus. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, 1958, 14, 124.
21. GSELL O., von RECHENBERG H. K. und MIESCHER P. — Probleme der chronischen interstitiellen Nephritis. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, 88, 389.
22. GSELL O., von RECHENBERG H. K. und MIESCHER P. — Die primär chronische interstitielle Nephritis. Klinische, experimentelle und aetiologische Untersuchungen. *Deutsch. Med. Wschr.*, 1957, 82, 1673.
23. GSELL O., von RECHENBERG H. K. et MIESCHER P. — Le problème de la néphrite interstitielle chronique. *Méd. et Hyg.*, 1958, 16, 103.
24. GUTMANN F. — Le test de l'acidification urinaire au chlorure d'ammonium : un examen complémentaire de la fonction du tube urinifère distal (intérêt physiologique et applications cliniques). *Thèse*, Genève. A paraître.
25. HAAS H. G. — Schmerzmittelmisbrauch. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1956, 86, 401.
26. HALDANE J. B. S. — Experiments on the regulation of the blood's alkalinity. *J. Physiol.*, 1921, 55, 265.
27. HEINLEIN H. — Chronische Histaminvergiftung und Entzündung. *Virchow. Arch. Path. Anat.*, 1935, 269, 448.
28. HENDERSON L. J. and PALMER W. W. — On the intensity of urinary acidity in normal and pathological conditions. *J. Biol. Chem.*, 1913, 13, 395.
29. HENDERSON L. J. and PALMER W. W. — On the several factors of acid excretion in nephritis. *J. Biol. Chem.*, 1915, 21, 37.
30. HENSLE L. — Elektrokardiogramm-Veränderungen bei chronisch-interstitieller Nephritis. *Z. Kreislaufforsch.*, 1956, 45, 577.
31. HENSLE L. — Die chronisch-interstitielle Nephritis. *Deutsch. Med. Wschr.*, 1957, 82, 202.
32. HEUBNER W. — Methämoglobin, Innenkörper der Erythrocyten und Anämie. *Klin. Wschr.*, 1941, 20, 137.
33. HEUBNER W. — Reaktionsformen einiger Blutgifte. *Klin. Wschr.*, 1942, 21, 961.
34. HEYCK H. — Richtlinien der prophylaktischer und symptomatischer Behandlung der Migräne und des vasomotorischen Kopfschmerzes. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1956, 86, 41.
35. HOFMANN P. — Zur Pathogenese und Therapie des vasomotorischen Kopfwehs mit Dihydroergotamin (DHE). *Schweiz. Med. Wschr.*, 1950, 80, 28.
36. HOFMANN H. und HELD U. — Die Nebenwirkungen der Analgetika. *Pharmazie*, 1951, 6, 316.
37. HORISBERGER B., GRANDJEAN E. und LANZ F. — Untersuchungen über den Medikamentenmissbrauch in einem Grossgebiet der schweizerischen Uhrenindustrie. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, 88, 920.
38. JASINKI B. — Über zwei Fälle von toxischer hämolytischer Anämie nach Phenacetin resp. Sulfonamiden (mit Bildung intraglobulärer, pathologischer Blut farbstoff-derivate vom Typus der Verdohämochromogene resp. des Verdoglobins = Sulfhäemoglobin). *Schweiz. Med. Wschr.*, 1948, 78, 681.
39. JASINSKI B. und MÜLLER D. — Zur Pathogenese der toxisch-hämolytischen Anämien nach chronischem Phenacetinabusus. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1950, 80, 681.
40. JORNOD J. — La nécrose des papilles rénales, 1958. *Thèse*, Genève.
41. KIELHOLZ P. — Aetiologie und Therapie der Analgetica und Hypnoticasucht. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, 84, 753.
42. KIELHOLZ P. — Abusus und Sucht mit phenacetinhaltigen Kombinationspräparaten. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1957, 87, 1131.
43. KRAYENBÜHL H. — Au sujet de la pathogénèse, de la

- clinique et du traitement des céphalées. *Triangle*, 1953, 1, 41.
44. KUSCHINSKY G. — Phenacetin und Nierenschädigung. Symp. in Freiburg i. Br. 1958, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 30.
 45. LARSEN K. and MOLLER E. — A renal lesion caused by abuse of phenacetin. *Acta Med. Scand.*, 1959, 164, 53.
 46. LESTER D. — Formation of methemoglobin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1942, 77, 154.
 47. LINDENEG O., FISCHER S., PEDERSEN J. and NISSEN N. I. — Necrosis of the renal papillae and prolonged abuse of phenacetin. *Acta Med. Scand.*, 1959, 165, 321.
 48. LONGCOPE W. T. — Chronic bilateral pyelonephritis : its origin and its association with hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 1937, 11, 149.
 49. LOTSPEICH W. D. — Kidney water and electrolyte metabolism. *Ann. Rev. Physiol.*, 1958, 20, 339.
 50. MAIER C., BÜHLMANN A. and HOTZ M. — Die O₂-Dissoziationskurve bei Sulf- und Methämoglobinämien. *Z. Ges. Exp. Med.*, 1951, 118, 105.
 51. MARTI H. R. — Die Anämie bei chronischem Phenacetinabusus. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, 88, 1054.
 52. MEULENGRACHT E. and LUNDSTEEN E. — Die Cyanose und Anämie bei chronischer Acetalinid-Vergiftung. *Folia Haemat. (Lpz.)*, 1939, 63, 89.
 53. MIESCHER P. — Zur Pathogenese der interstitiellen Nephritis und Anaemie bei Patienten mit Abusus phenacetinhaltiger Analgetica. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, 88, 1056.
 54. MIESCHER P., SCHNYDER U. and KRECH U. — Zur Pathogenese der « interstitiellen Nephritis » bei Abusus phenacetinhaltiger Analgetica. Tierexperimentelle Untersuchungen. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, 88, 432.
 55. MOESCHLIN S. — Phasenkontrastuntersuchungen in der Hämatologie. *Acta Haemat. (Basel)*, 1949, 2, 399.
 56. MOESCHLIN S. — Klinik und Therapie der Vergiftungen. Georg Thieme, Stuttgart, 1956, p. 337.
 57. MOESCHLIN S. — Phenacetinabusus und Phenacetinschäden. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1957, 87, 123.
 58. MOESCHLIN S. — Phenacetinabusus und Phenacetinschäden in der Schweiz (Anaemia haemolytica und Nephritis interstitialis). Phenacetinabusus und Nierenschädigung. Symp. in Freiburg i. Br. 1958, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 53.
 59. MOOLTEN S. E. and SMITH I. B. — Fatal nephritis in chronic phenacetin poisoning. *Amer. J. Med.*, 1960, 28, 127.
 60. MORARD J. C. — Comm. pers.
 61. MÜLLER Th. et KIEHOLZ P. — Enquête faite en Suisse sur l'ampleur et l'extension de l'abus des médicaments, en particulier des analgésiques, et sur les mesures propres à la combattre (à l'exclusion du morphinisme). *Schweiz. Ärztezeitung*, 1957, 6, 307.
 62. OBERLING Ch. — Les néphrites chroniques ascendantes. Anatomie pathologique. *J. Urol. Méd. Chir.*, 1954, 60, 776.
 63. PITTS R. F. and ALEXANDER R. S. — The nature of the renal tubular mechanism for acidifying the urine. *Amer. J. Physiol.*, 1945, 144, 239.
 64. PLATTNER H. C. — Le danger des infections urinaires chroniques ou récidivantes. *Méd. et Hyg.*, 1958, 16, 545.
 65. PLETSCHER A. — Über die Toxikologie des Phenacetins. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, 1958, 14, 100.
 66. PLETSCHER A., STUDER A. and MIESCHER P. — Experimentelle Untersuchung über Erythrocyten und Organveränderungen durch N-acetyl-p-aminophenol und Phenacetin. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, 88, 1214.
 67. POLONOVSKI M., BOULANGER P., MACHEBOEUF M. et ROCHE J. — Biochimie médicale, 1952, Masson et Cie éd., Paris.
 68. REUBI F. — Die akute Niereninsuffizienz und ihre Behandlung. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, 84, 523.
 69. REUBI F. — Le diagnostic de la pyélonéphrite chronique. *J. Urol. Méd. Chir.*, 1954, 60, 816.
 70. REUBI F. — Abus de Saridon et affections rénales. *Ther. Umsch.*, 1958, 15, 221.
 71. REUBI F. — Zur Frage der sogenannten « Saridon-Nephritis ». Festschrift Dr. G. Wander. City, Zürich, 1958, p. 385.
 72. ROSSI G. and MUHLETHALER J. P. — Phenacetinabusus und chronische interstitielle Nephritis. *Helv. Med. Acta*, 1958, 25, 510.
 73. SARRE H. — Klinik und Pathophysiologie der Nierenerkrankheiten und Therapie, 1957. Verlag Georg Thieme, Stuttgart.
 74. SARRE H. — Nierenschädigung bei chronischen Phenacetinabusus in Deutschland. Symp. in Freiburg i. Br., 1958, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 78.
 75. SAUTER A. — Der Analgeticamissbrauch als Problem des öffentlichen Gesundheitswesens. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, 1958, 14, 93.
 76. SCHAUB F., BÜHLMANN A. and MAIER C. — Blutschäden nach chronischem Phenacetinabusus. *Helv. Med. Acta*, 1953, 20, 428.
 77. SCHAUB F., BÜHLMANN A. and MAIER C. — Nebenerscheinung und Folgen des chronischen Phenacetinabusus. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, 83, 626.
 78. SCHEIDEGGER S. — Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Frage der chronischen interstitiellen Nephritis im Anschluss an Abusus von phenacetinhaltigen Analgetica. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, 1958, 14, 139.
 79. SCHEIDEGGER S. — Pathologisch-anatomischer Diskussionsbeitrag zur Frage der sog. Phenacetinschrumpfniere. Symp. in Freiburg i. Br., 1958, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 14.
 80. SCHEIDEGGER S. und BATZENSCHLAGER A. — Chronische interstitielle Nephritis. *Acta Anat.*, (Basel), 1957, 30, 713.
 81. SCHWEINGRUBER R. — Probleme der chronischen Vergiftung mit kombinierten Phenacetinpräparaten. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1955, 85, 1162.
 82. SPÜHLER O. — Klinik und Behandlung der interstitiellen Nephritis. *Jahrbuch für ärztliche Fortbildung*, 1956, 4, 1.
 83. SPÜHLER O. — Aktuelle Probleme der chronischen Nierenaffektionen. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1956, 86, 895.
 84. SPÜHLER O. und ZOLLINGER H. U. — Die chronische interstitielle Nephritis. *Helv. Med. Acta*, 1950, 17, 564.
 85. SPÜHLER O. und ZOLLINGER H. U. — Die chronisch-interstitielle Nephritis. *Z. Klin. Med.*, 1953, 1, 151.
 86. STAEHELIN J. E. — Ueber Entstehung und Behandlung der Süchte. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1932, 62, 893.
 87. STAEHELIN J. E. und KIEHOLZ P. — Largactil, ein neues vegetatives Dämpfungsmittel bei psychischen Störungen. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, 83, 581.
 88. STAHL J., JAHN H. et MAURER Ch. — Acidose hyperchlorémique et insuffisance tubulaire distale. *Gaz. Méd. France*, 1955, 62, 631.
 89. STERNHEIMER R. and MALBIN B. — Clinical recognition of pyelonephritis, with new stain for urinary sediments. *Amer. J. Med.*, 1951, 11, 312.
 90. STRONG K. C. — Plastic studies in abnormal renal architecture ; parenchymal alterations in experimental hydronephrosis. *Arch. Path.*, 1940, 29, 77.

91. STUDER A. und ZBINDEN G. — Experimenteller Beitrag zur Frage von Nierenschäden bei Abusus von phenazetinhaltenen Schmerzmitteln. *Experientia*, 1955, 11, 450.
92. STUDER A., ZBINDEN G. und FUST B. — Weitere tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage Schmerzmittelmissbrauch und interstitielle Nephritis. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, 88, 469.
93. STUDER A., ZBINDEN G., SCHÄRER K. und FUST B. — Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der interstitiellen Nephritis bei Missbrauch phenacetinhaltiger Schmerzmittel. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, 1958, 14, 154.
94. THOELN H. — Interstitielle Nephritis. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, 84, 963.
95. THOELN H., VOEGTLI J., RENSCHLER H. und SCHAEFFER A. — Ein Beitrag zur Genese der interstitiellen Nephritis. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1956, 86, 946.
96. UEHLINGER E. — Die pathologische Anatomie der interstitiellen Nephritis. Symp. in Freiburg i. Br., 1958. Georg Thieme, Stuttgart, p. 1.
97. WIRTZ H. — The production of hypertonic urine by mammalian kidney. Ciba Foundation Symp. The Kidney. 1954, J. A. Churchill Ltd, p. 38.
98. WIRZ H., HARGITAY B. und KUHN W. — Lokalisation des Konzenstrierungsprozessen in der Niere durch direkte Kryoskopie. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1951, 9, 196.
99. WUHRMANN F. und JASINSKI B. — Toxisch hämolytische Anämie nach Phenacetintoxikose. *Deutsch. Med. Wschr.*, 1955, 80, 1632.
100. YOUNG A. G. and WILSON J. A. — Toxicological studies of anilin and anilin compounds ; hematological studies of anilin poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1926, 27, 125.
101. ZOLLINGER H. U. — Die interstitielle Nephritis, 1945. Karger, Basel.
102. ZOLLINGER H. U. — Die pathologische Anatomie der Nephritiden. *Helv. Med. Acta*, 1951, 18, 269.
103. ZOLLINGER H. U. — Die hämatogenen interstitiellen Nephritiden ; Ursachen, Erscheinungsformen und Folgen. *Verb. Deutsch. Ges. Inn. Med.*, 1952, 58, 153.
104. ZOLLINGER H. U. — Problèmes des néphrites et néphroses. *J. Urol. Méd.*, 1955, 9, 581.
105. ZOLLINGER H. U. — Chronische interstitielle Nephritis bei Abusus von phenacetinhaltenen Analgetica (Saridon usw.). *Schweiz. Med. Wschr.*, 1955, 85, 746.

